

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^rTRAMAPHEN-ODAN

Comprimés

d'acétaminophène et chlorhydrate de tramadol, norme Maison

37.5 mg de chlorhydrate de tramadol /325 mg d'acétaminophène

Analgésique à action centrale

**Odan Laboratories Ltd.
325 Stillview Avenue
Pointe-Claire, QC
Canada H9R 2Y6**

**Date de Préparation:
Juillet 03, 2012**

Control # 156402

Table de matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	11
ABUS, ADDICTION ET DÉPENDANCE	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	17
SURDOSAGE	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
CONSERVATION ET STABILITÉ	24
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
ÉSSAIS CLINIQUES	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	31
TOXICOLOGIE	34
RÉFÉRENCES	41
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	43

TRAMAPHEN-ODAN
Comprimés
d'acétaminophène et Chlorhydrate de tramadol, norme Maison

37.5 mg de chlorhydrate de tramadol/ 325 mg d'acétaminophène

Analgésique à action centrale

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
orale	comprimés à 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol et 325 mg d'acétaminophène	Hydroxylpropylméthylcellulose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, oxyde de fer jaune, polysorbate 80, amidon pré-gélatinisé, cellulose en poudre, glycolate d'amidon sodique, amidon de maïs et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

TRAMAPHEN-ODAN (acétaminophène et chlorhydrate de tramadol) est indiqué pour le soulagement de la douleur d'intensité modérée ou moyennement sévère chez les adultes.

TRAMAPHEN-ODAN n'a pas été évalué de façon systématique pendant plus de 12 semaines lors d'études cliniques contrôlées. Par conséquent, les médecins qui décident d'utiliser TRAMAPHEN-ODAN pendant des périodes prolongées devraient réévaluer de façon périodique l'utilité à long terme du médicament pour chaque patient.

TRAMAPHEN-ODAN (acétaminophène et chlorhydrate de tramadol) n'est pas recommandé pour la douleur mineure qui peut être soulagée adéquatement par des mesures moins extrêmes.

Personnes âgées (> 65 ans)

Aucune différence générale quant à l'innocuité ou à la pharmacocinétique du produit n'a été observée entre les sujets âgés de 65 ans et les sujets plus jeunes. Toutefois, la dose à

utiliser chez un patient âgé doit être choisie avec soin, vu la fréquence plus élevée de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, de comorbidité et de polypharmacie.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du TRAMAPHEN-ODAN n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, TRAMAPHEN-ODAN n'est pas recommandé chez les sujets de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- TRAMAPHEN-ODAN ne doit pas être administré aux personnes qui ont déjà présenté une hypersensibilité au tramadol, à l'acétaminophène, aux opioïdes ou à tout autre composant du produit.
- TRAMAPHEN-ODAN est contre-indiqué dans toutes les situations où les opioïdes sont à proscrire, y compris en cas d'intoxication aiguë par l'une des substances suivantes: alcool, hypnotiques, analgésiques à action centrale, opioïdes ou psychotropes. TRAMAPHEN-ODAN risque d'accentuer la dépression du système nerveux central et la dépression respiratoire dans de telles circonstances.
- L'utilisation du TRAMAPHEN-ODAN en concomitance avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) (ou dans les 14 jours après l'arrêt de ce traitement) est contre-indiquée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Crises convulsives

Des crises convulsives ont été signalées chez des sujets recevant du tramadol à des doses comprises dans l'intervalle recommandé. Les cas signalés spontanément après la commercialisation du produit indiquent que le risque de crises convulsives est accru lorsque les doses de tramadol dépassent la dose maximale recommandée. La coadministration de tramadol accroît le risque de crises convulsives chez les patients qui prennent les médicaments suivants :

- inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS, antidépresseurs ou anorexigènes) (voir **Utilisation avec des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine**);
- antidépresseurs tricycliques et autres composés tricycliques (p. ex., cyclobenzaprine, prométhazine);
- autres opioïdes.

Le tramadol peut augmenter le risque de crises convulsives s'il est pris conjointement avec les médicaments suivants :

- inhibiteurs de la MAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**);
- neuroleptiques; ou
- autres médicaments qui abaissent le seuil convulsif.

Le risque de convulsions peut aussi augmenter chez les personnes atteintes d'épilepsie ou ayant des antécédents de crises convulsives ou en présence d'un risque connu de crises convulsives (par ex., traumatisme crânien, troubles métaboliques, sevrage d'alcool et de drogues, infections du SNC). L'administration de naloxone en cas de surdosage de tramadol peut accroître le risque de convulsions.

Réactions anaphylactoïdes

Des réactions anaphylactoïdes graves et, rarement, d'issue fatale ont été signalées chez des patients qui étaient traités par le tramadol. Ces réactions peu fréquentes surviennent le plus souvent après la première dose. On a également relevé d'autres réactions allergiques, dont les suivantes: prurit, urticaire, bronchospasmes, angio-oedème, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et syndrome de Stevens-Johnson. Les patients qui ont des antécédents de réactions anaphylactoïdes à la codéine ou à d'autres opioïdes peuvent être exposés à un risque accru de telles réactions et ne doivent donc pas prendre TRAMAPHEN-ODAN (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Abus, addiction et dépendance

Le tramadol comporte un risque de dépendance psychique et physique de type morphinique (opioïde μ). Ce produit a été associé à un état de manque, à des conduites toxicophiles et à l'accoutumance. Des cas d'abus et de dépendance au tramadol ont été signalés. TRAMAPHEN-ODAN ne doit pas être prescrit à des patients opiodépendants. Le tramadol peut faire réapparaître la dépendance physique chez une personne qui a déjà été dépendante ou qui utilise régulièrement d'autres opioïdes. Le traitement par TRAMAPHEN-ODAN est déconseillé aux patients qui sont toxicophiles, qui ont des antécédents de toxicomanie ou qui font un usage chronique d'opioïdes.

Une évaluation correcte du patient, le respect des bonnes pratiques de prescription, la réévaluation périodique du traitement, la délivrance conforme et l'entreposage correct sont des mesures utiles pour limiter l'abus des opioïdes.

Une stratégie de gestion des risques a été établie afin de soutenir l'utilisation efficace et sûre de l'acétaminophène et de chlorhydrate de tramadol en vertu de l'annexe F. Les principales composantes essentielles de cette stratégie de gestion des risques sont les suivantes :

- a) Engagement à ne pas souligner ou mettre en valeur la classification d'acétaminophène et du chlorhydrate de tramadol (c.-à-d. l'annexe F du Règlement sur les aliments et drogues; absence d'inscription dans une annexe de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances) dans le matériel publicitaire et promotionnel.
- b) Ajout d'un énoncé approuvé suivant le principe du juste équilibre dans tout le matériel publicitaire et promotionnel des comprimés d'acétaminophène et du chlorhydrate de tramadol.

L'abus et l'addiction sont distincts et indépendants de la dépendance physique et de la tolérance. De plus, l'abus d'opioïdes peut survenir en l'absence d'addiction vraie et se caractérise par l'utilisation abusive à des fins non médicales, souvent en combinaison

avec d'autres substances psychoactives. La tolérance, ainsi que les dépendances physique et psychologique, peuvent quant à elles se développer à la suite de l'administration répétée d'opioïdes et ne constituent pas en elles-mêmes la preuve d'un trouble addictif ou d'un abus.

Les préoccupations concernant l'abus, l'addiction, et le détournement ne devraient pas empêcher une prise en charge adéquate de la douleur. Le développement d'une addiction aux analgésiques opioïdes chez les patients souffrant de douleur pris en charge de manière appropriée a été jugé rare.

Cependant, il n'y a pas de données disponibles pour établir la réelle incidence de l'addiction chez les patients souffrant de douleur chronique.

Il est fortement recommandé de documenter rigoureusement les prescriptions, en notant la quantité, la fréquence et les demandes de renouvellement.

Symptômes de sevrage

Le retrait brutal du tramadol peut donner lieu à des symptômes de sevrage tels que: anxiété, transpiration, insomnie, frissons, douleurs, nausées, tremblements, diarrhée, symptômes respiratoires supérieurs, piloérection et, rarement, hallucinations. D'autres symptômes ont été observés plus rarement après l'arrêt de comprimés du chlorhydrate de tramadol/acétaminophène: attaques de panique, anxiété sévère et paresthésies. L'expérience clinique suggère qu'il est possible de pallier les symptômes de sevrage en réinstaurant le traitement opioïde que l'on arrêtera ensuite en réduisant graduellement la dose et en instituant un traitement symptomatique.

Risque de surdosage

Les conséquences potentielles graves d'un surdosage par les comprimés d'acétaminophène et de chlorhydrate de tramadol consistent en une dépression du système nerveux central, une dépression respiratoire et le décès. Lors du traitement du surdosage, il faut avant tout maintenir une ventilation suffisante tout en appliquant un traitement de soutien général (voir **SURDOSAGE, Traitement du surdosage**).

Ne pas prescrire TRAMAPHEN-ODAN aux patients suicidaires ou prédisposés à la toxicomanie. TRAMAPHEN-ODAN ne doit pas être pris à des doses plus élevées que celles recommandées par le médecin. La prescription judicieuse du tramadol est essentielle à l'utilisation sécuritaire de ce médicament. Chez les patients dépressifs ou suicidaires, il faudrait envisager l'utilisation concomitante des produits à base de tramadol et de l'alcool en raison de leurs effets additifs potentiellement graves sur le SNC. À cause de ses effets dépresseurs surajoutés, le tramadol doit être prescrit avec prudence aux patients dont l'état médical nécessite l'administration concomitante de sédatifs, de tranquillisants, de myorelaxants, d'antidépresseurs, ou d'autres médicaments dépresseurs du SNC. Les patients doivent être avisés des effets dépresseurs additifs de ces combinaisons.

Pression intracrânienne ou traumatisme crânien

TRAMAPHEN-ODAN doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pression intracrânienne élevée ou des antécédents de traumatisme crânien, car les effets dépresseurs respiratoires des opioïdes, incluant la rétention de CO₂ et la hausse secondaire de la pression du liquide céphalorachidien, peuvent être considérablement amplifiés chez ces patients. En outre, les altérations pupillaires (myosis) causées par le tramadol peuvent masquer l'existence, l'étendue ou l'évolution de la pathologie intracrânienne. Les cliniciens doivent également être à l'affût de toute réaction indésirable lorsqu'ils évaluent l'altération de l'état mental chez ces patients s'ils prennent TRAMAPHEN-ODAN (voir **Respiratoire**, **Dépression respiratoire**).

Respiratoire

Dépression respiratoire

TRAMAPHEN-ODAN doit être administré avec prudence chez les patients qui courent un risque de dépression respiratoire. Dans de tels cas, l'emploi d'analgésiques non opioïdes doit être envisagé. Une dépression respiratoire peut survenir lorsque des doses importantes de tramadol sont administrées en concomitance avec des anesthésiques ou de l'alcool. Une dépression respiratoire doit être traitée comme un surdosage. Si l'administration de naloxone s'avère nécessaire, la prudence est de rigueur, car la naloxone peut déclencher des crises convulsives (voir **Crisis convulsives** et **SURDOSAGE**).

Interaction avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC)

TRAMAPHEN-ODAN doit être utilisé avec prudence et à posologie réduite chez les patients qui prennent des dépresseurs du SNC tels qu'alcool, opioïdes, anesthésiques, narcotiques, phénothiazines, tranquillisants ou hypnotiques sédatifs. Le tramadol accroît le risque de dépression du SNC et de dépression respiratoire chez ces patients.

On peut prévoir que TRAMAPHEN-ODAN aura des effets additifs quand il est utilisé conjointement avec de l'alcool, autres opioïdes, ou des drogues illicites qui entraînent une dépression du système nerveux central.

Utilisation avec de l'alcool

TRAMAPHEN-ODAN ne doit pas être pris de façon concomitante avec la consommation d'alcool. TRAMAPHEN-ODAN est déconseillé en présence d'une hépatopathie.

Utilisation chez les patients ambulatoires

TRAMAPHEN-ODAN peut altérer les capacités mentales ou physiques nécessaires pour exécuter des tâches potentiellement dangereuses, comme la conduite automobile et la manipulation de machines. Les patients qui utilisent TRAMAPHEN-ODAN devraient être avertis en conséquence.

Utilisation avec des inhibiteurs de la MAO

L'utilisation concomitante du TRAMAPHEN-ODAN et d'inhibiteurs de la MAO est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Cette association a entraîné une augmentation du taux de mortalité lors des études menées chez l'animal. L'utilisation concomitante de tramadol et des inhibiteurs de la MAO accroît le risque d'événements indésirables, y compris de crises convulsives (voir **Crises convulsives** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**) et de syndrome sérotoninergique.

Utilisation avec des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine

L'utilisation concomitante de tramadol et d'ISRS accroît le risque d'événements indésirables, y compris de crises convulsives (voir **Crises convulsives**) et de syndrome sérotoninergique. Lorsque la coadministration de tramadol et d'ISRS est indiquée, il faut surveiller le patient pour la survenue de crises convulsives et d'éventuels signes ou symptômes précoces du syndrome sérotoninergique, lesquels peuvent comprendre myoclonie, tremblements, surréflexivité, diaphorèse, fièvre, tachycardie, tachypnée et altération de l'état mental (agitation, excitation).

Gastro-intestinal

Affections abdominales aiguës

L'administration du TRAMAPHEN-ODAN peut compliquer l'évaluation clinique des sujets présentant une affection abdominale aiguë.

Hépatique/biliaire/pancréatique

L'acétaminophène pourrait provoquer une hépatotoxicité en cas de surdosage, y compris par utilisation simultanée, de façon intentionnelle, non intentionnelle ou accidentelle de diverses préparations contenant de l'acétaminophène, ou encore, dans de très rares cas, après la prise de doses recommandées, bien qu'un lien causal n'ait pas été établi. La réaction hépatotoxique peut être grave et mettre la vie du patient en danger (voir **SURDOSAGE**).

Maladie hépatique

Les comprimés d'acétaminophène et du chlorhydrate de tramadol n'ont pas fait l'objet d'études chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique; son emploi est donc déconseillé en présence d'une insuffisance hépatique grave.

Les facteurs de risque théoriques d'hépatotoxicité chez les patients atteints de maladie hépatique chronique comprennent le ralentissement du métabolisme de l'acétaminophène, l'activité accrue du système enzymatique du cytochrome P450 et l'épuisement des réserves de glutathion.

Utilisation avec d'autres produits contenant de l'acétaminophène

Étant donné le potentiel hépatotoxique de l'acétaminophène à des doses dépassant la dose maximale recommandée, TRAMAPHEN-ODAN ne doit pas être utilisé en association avec d'autres produits qui contiennent de l'acétaminophène.

Rénal

Maladie rénale

Les comprimés d'acétaminophène et du chlorhydrate de tramadol n'ont pas été évalués chez des patients présentant une altération de la fonction rénale. L'expérience avec le tramadol indique qu'une dysfonction rénale réduit la vitesse et le degré d'élimination du tramadol et de son métabolite actif, M1. En présence d'une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min, il est recommandé d'espacer les prises de TRAMAPHEN-ODAN, pour éviter de dépasser deux comprimés toutes les 12 heures (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fécondité

Aucune étude animale ni expérience en laboratoire n'a été menée pour évaluer le pouvoir carcinogène ou mutagène et les effets sur la reproduction de l'association tramadol/acétaminophène.

Une étude de carcinogénicité chez la souris a mis en évidence une augmentation faible mais statistiquement significative de l'incidence de tumeurs pulmonaires et hépatiques, tumeurs fréquentes chez cette espèce, en particulier chez les souris âgées. Le médicament a été administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg (90 mg/m² ou la moitié de la dose quotidienne maximale de tramadol chez l'être humain [185 mg/m²]) pendant environ deux ans, mais l'étude n'a pas évalué la dose maximale tolérée. On ne croit pas que cette observation indique un risque chez l'être humain. Dans une étude sur le pouvoir carcinogène chez le rat (doses orales de 30 mg/kg [180 mg/m²], correspondant à la dose quotidienne maximale de tramadol chez l'être humain), aucune observation de ce genre n'a été notée.

Le tramadol s'est révélé non mutagène lors des tests suivants : test d'Ames (activation microsomale) sur *Salmonella*, test sur des cellules de mammifères (CHO/HPRT), test sur lymphome murin (sans activation métabolique), essais de mutation létale dominante chez la souris, test d'aberrations chromosomiques chez le hamster chinois et tests du micronoyau sur des cellules de moelle osseuse de souris et de hamster chinois. Un faible potentiel mutagène a été observé en présence d'activation métabolique dans le test sur lymphome murin et du test du micronoyau chez le rat. Les données globales obtenues à partir de ces tests indiquent que le tramadol n'expose pas les êtres humains à un risque génotoxique.

Le tramadol n'a pas altéré la capacité de reproduction quand il a été administré par gavage jusqu'à concurrence de 50 mg/kg (350 mg/m²) à des rats mâles et de 75 mg/kg (450 mg/m²) à des rates. Ces doses équivalent à 1,6 et 2,4 fois la dose quotidienne maximale chez l'être humain (185 mg/m²).

Aucun effet tératogène associé au médicament n'a été observé chez la progéniture des rates ayant reçu du tramadol et de l'acétaminophène par voie orale. L'association tramadol/acétaminophène s'est révélée embryotoxique et foetotoxique chez le rat à une dose toxique pour la mère, soit 50 mg/kg de tramadol et 434 mg/kg d'acétaminophène

(300 mg/m² et 2 604 mg/m², ou 1,6 fois la dose quotidienne maximale chez l'être humain du tramadol et d'acétaminophène [185 mg/m² et 1 591 mg/m²]), mais non tératogène à cette dose. Les effets embryotoxiques et fœtotoxiques se sont traduits par une diminution du poids des fœtus et une augmentation de côtes surnuméraires.

Le tramadol seul a été évalué dans le cadre d'études périnatales et postnatales chez le rat. Les ratons dont la mère avait reçu par gavage des doses \geq 50 mg/kg (300 mg/m² ou 1,6 fois la dose quotidienne maximale du tramadol chez l'être humain) avaient un poids plus faible et on a observé une réduction de leur taux de survie tôt au cours de la période de lactation, à la dose de 80 mg/kg (480 mg/m² ou 2,6 fois la dose quotidienne maximale du tramadol chez l'être humain).

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes. TRAMAPHEN-ODAN ne sera utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus. Après la commercialisation du produit, des cas de crises convulsives néonatales, de syndrome de sevrage néonatal, de mort fœtale et de mortinatalité ont été signalés avec le chlorhydrate de tramadol.

TRAMAPHEN-ODAN ne doit pas être utilisé avant ou durant l'accouchement à moins que les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques. L'innocuité pendant la grossesse n'a pas été établie. L'emploi prolongé pendant la grossesse peut engendrer une dépendance physique et des symptômes de sevrage post-partum chez le nouveau-né (voir **Abus, addiction et dépendance**). Il a été démontré que le tramadol traverse le placenta. Le rapport moyen entre la concentration sérique de tramadol dans les veines ombilicales et les veines de la mère était de 0,83 chez 40 femmes ayant reçu le tramadol durant l'accouchement.

On ignore l'effet des comprimés d'acétaminophène et du chlorhydrate de tramadol sur la croissance, le développement et la maturation fonctionnelle de l'enfant.

Femmes qui allaitent

TRAMAPHEN-ODAN n'est pas recommandé comme prémédication en cas de chirurgie obstétricale ni comme analgésique après l'accouchement chez les femmes qui allaitent, car son innocuité chez les nouveau-nés et les nourrissons n'a pas été étudiée.

L'élimination cumulative dans le lait maternel dans les 16 heures suivant l'administration d'une seule dose de 100 mg de tramadol par voie intraveineuse a été de 100 µg de tramadol (0,1 % de la dose chez la mère) et de 27 µg du métabolite M1.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du TRAMAPHEN-ODAN n'ont pas été étudiées chez la population pédiatrique. Par conséquent, TRAMAPHEN-ODAN n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Personnes âgées (> 65 ans)

En général, la dose à prescrire chez un patient âgé doit être choisie avec soin étant donné la fréquence accrue de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes et de polypharmacie parmi la population gériatrique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, la fréquence des effets indésirables signalée pourrait ne pas refléter celle observée en pratique clinique et ne devrait pas être comparée aux fréquences notées lors d'études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament, tirés d'études cliniques, s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables reliés au médicament et pour en estimer la fréquence.

Les comprimés d'acétaminophène et du chlorhydrate de tramadol, a été administré à 1 597 sujets pendant la phase à double insu ou la phase d'extension en mode ouvert d'études sur la douleur chronique non cancéreuse. Lors de ces études, 539 sujets étaient âgés de 65 ans ou plus. Les effets indésirables signalés le plus souvent touchaient le système nerveux central et l'appareil digestif. Ces effets sont couramment associés à d'autres médicaments dotés d'une activité agoniste opioïde.

Tableau 1.1 Effets indésirables survenus au cours du traitement par tramadol/acétaminophène chez au moins 2 % des patients présentant une douleur chronique^a et à une fréquence supérieure à celle observée avec le placebo

Appareil ou Système Effets indésirables	Comprimés d'acétaminophène et de chlorhydrate de tramadol (n = 481) %	Placebo (n = 479) %
Organisme entier		
Fatigue	7	2
Bouffées de chaleur	2	0
Symptômes pseudo grippaux	3	2
Affections cardiovasculaire		
Hypertension	3	1
Affection des systèmes nerveux central et périphérique		
Céphalées	15	10
Étourdissements	11	4
Hypoesthésie	2	0

Affections gastro-intestinales		
Nausées	18	5
Constipation	16	5
Bouche sèche	8	1
Vomissements	5	1
Douleurs abdominales	5	4
Diarrhée	5	3
Affections psychiatriques		
Somnolence	14	2
Insomnie	5	1
Anorexie	4	1
Nervosité	2	0
Affections de la peau et des annexes cutanées		
Prurit	6	1
Transpiration accrue	4	0
Eruption Cutanée	3	1

^a Lors d'études contrôlées par placebo, d'une durée de 3 mois.

Fréquence d'au moins 1% – Lien causal possible ou certain

Voici la liste des effets indésirables survenus au cours du traitement à une fréquence d'au moins 1 %, dans le cadre des 18 études cliniques regroupées portant sur la douleur aiguë et chronique réunissant 2 836 sujets ayant reçu l'association tramadol/acétaminophène.

Organisme entier:	asthénie, fatigue, bouffées de chaleur
Systèmes nerveux central et périphérique :	étourdissements, céphalées, tremblements
Appareil gastro-intestinal :	douleurs abdominales, constipation, diarrhée, dyspepsie, flatulence, bouche sèche, nausées, vomissements
Affections psychiatriques :	anorexie, anxiété, confusion, euphorie, insomnie, nervosité, somnolence
Affections de la peau et des annexes cutanées :	prurit, éruption cutanée, transpiration accrue

Les effets indésirables survenus le plus fréquemment pendant le traitement (fréquence ≥ 5 %) ont été les suivants : nausées (14 %), étourdissements (10 %), somnolence (9 %), constipation (8 %), vomissements (5 %) et céphalées (5 %). Ces données cadres avec les données présentées au tableau 1.1.

Effets indésirables pertinents sur le plan clinique survenus au cours du traitement à une fréquence < 1 %

Voici la liste des effets indésirables pertinents sur le plan clinique survenus à une fréquence inférieure à 1 % au cours des études cliniques sur l'association tramadol/acétaminophène.

Organisme entier :	douleur thoracique, frissons, syncope, syndrome de sevrage, réaction allergique
Affections cardiovasculaires :	hypertension, aggravation de l'hypertension, hypotension, oedème déclive
Affections des systèmes nerveux central et périphérique :	ataxie, convulsions, hypertonie, migraine, aggravation de la migraine, contractions musculaires involontaires, paresthésies, stupeur, vertige
Affections gastro-intestinales :	dysphagie, méléna, oedème de la langue
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	acouphènes
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque :	arythmies, palpitations, tachycardie
Affections hépatobiliaires :	Anomalie de la fonction hépatique, élévation de l'ALAT, élévation de l'ASAT
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	perte de poids, hypoglycémie, hausse du taux de phosphatase alcaline, prise de poids
Affections musculosquelettiques:	arthralgie
Affections des plaquettes, du saignement et de la coagulation :	augmentation du temps de coagulation, purpura
Affections psychiatriques :	amnésie, dépersonnalisation, dépression, abus de drogues, labilité émotionnelle, hallucinations, impuissance, cauchemars, trouble de la pensée
Troubles de l'érythropoïèse :	anémie
Affections respiratoires :	dyspnée, bronchospasmes
Affections de la peau et des annexes cutanées :	dermatite, éruption cutanée érythémateuse
Affections urinaires :	albuminurie, dysurie, oligurie, rétention urinaire
Troubles de la vision:	vision anormale
Troubles Leucocytaires et du SRE.	granulopénie et leucocytose

Autres effets indésirables du chlorhydrate de tramadol signalés lors des études cliniques ou après la commercialisation du produit et pertinents sur le plan clinique

D'autres événements qui ont été signalés durant un traitement par des produits contenant du tramadol et pour lesquels un lien causal n'a pas été établi comprennent les suivants : vasodilatation, hypotension orthostatique, ischémie myocardique, oedème pulmonaire, réactions allergiques (anaphylaxie, urticaire, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell), dysfonction cognitive, difficulté à se concentrer, dépression, tendances suicidaires, hépatite, insuffisance hépatique et hémorragies gastro-intestinales. Les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire incluaient une hausse de la créatininémie et des taux d'enzymes hépatiques. Un syndrome sérotoninergique (modifications de l'état mental, hyperréflexie, fièvre, frissons, tremblements, agitation, diaphorèse, crises convulsives et coma) a été rapporté avec le tramadol lorsqu'il a été utilisé avec d'autres agents sérotoninergiques comme des ISRS et des IMAO.

Autres effets indésirables de l'acétaminophène, signalés lors des études cliniques ou après la commercialisation du produit et pertinents sur le plan clinique

Les réactions allergiques (surtout des éruptions cutanées) ou d'hypersensibilité secondaires à l'emploi de l'acétaminophène sont rares et sont généralement maîtrisées par le retrait du médicament et, au besoin, par un traitement symptomatique. Plusieurs rapports ont laissé supposer que l'acétaminophène pourrait entraîner une hypoprothrombinémie s'il est administré en concomitance avec des substances apparentées à la warfarine. Lors d'autres études, le temps de prothrombine n'a pas été modifié.

ABUS, ADDICTION ET DÉPENDANCE

Le tramadol peut engendrer une dépendance psychique et physique de type morphinique (opioïde μ) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Abus, addiction et dépendance**).

La dépendance et l'abus, incluant des conduites toxicophiles et le recours à des moyens illégaux pour se procurer le médicament, ne se limitent pas aux sujets qui ont des antécédents d'opiodépendance. Le risque est plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'abus de substances psychoactives. Le tramadol est associé à un état de manque et à l'acquisition d'une tolérance.

Une stratégie de gestion des risques a été établie afin de soutenir l'utilisation efficace et sûre des comprimés d'acétaminophène et du chlorhydrate de tramadol, et en vertu de l'annexe F. Les principales composantes essentielles de cette stratégie de gestion des risques sont les suivantes :

- a) Engagement à ne pas souligner ou mettre en valeur la classification des comprimés d'acétaminophène et du chlorhydrate de tramadol (c.-à-d. l'annexe F du Règlement sur les aliments et drogues; absence d'inscription dans une annexe

de la Loi réglementant certaines drogues et autres substances) dans le matériel publicitaire et promotionnel.

b) Ajout d'un énoncé approuvé suivant le principe du juste équilibre dans tout le matériel publicitaire et promotionnel des comprimés d'acétaminophène et du chlorhydrate de tramadol.

Symptômes de sevrage

Le retrait brutal du tramadol peut donner lieu à des symptômes de sevrage tels que : anxiété, transpiration, insomnie, frissons, douleurs, nausées, tremblements, diarrhée, symptômes respiratoires supérieurs, piloérection et, rarement, hallucinations. D'autres symptômes ont été observés plus rarement après l'arrêt des comprimés d'acétaminophène et du chlorhydrate de tramadol: attaques de panique, anxiété sévère et paresthésies. L'expérience clinique suggère qu'il est possible de pallier les symptômes de sevrage en réinstaurant le traitement opioïde que l'on arrêtera ensuite en réduisant graduellement la dose et en instituant un traitement symptomatique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

D'après les études menées *in vitro*, il est peu probable que le tramadol inhibe le métabolisme d'autres médicaments transformés par le CYP3A4, lors d'une administration concomitante à des doses thérapeutiques. Le tramadol ne semble pas induire son propre métabolisme chez l'être humain, les concentrations plasmatiques maximales observées après l'administration par voie orale de plusieurs doses étant plus élevées que les taux prévus à partir des données obtenues lors de l'administration d'une seule dose. Le tramadol induit légèrement les voies de métabolisation de certains médicaments chez des espèces animales.

Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO)

TRAMAPHEN-ODAN est contre-indiqué chez les patients recevant des inhibiteurs de la MAO ou en ayant pris au cours des 14 jours précédents (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Médicaments qui abaissent le seuil convulsif

Le tramadol peut augmenter le risque de convulsions associées aux inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), aux antidépresseurs tricycliques (ATC), aux anti-psychotiques et à d'autres médicaments qui abaissent le seuil convulsif. S'il est justifié sur le plan clinique d'associer le traitement par des comprimés d'acétaminophène et du chlorhydrate de tramadol à un médicament qui affecte le système de neurotransmission sérotoninergique, il est conseillé que le patient fasse l'objet d'une observation attentive, en particulier au début du traitement et lors des augmentations de la dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Crises convulsives**).

Dépresseurs du SNC

L'administration concomitante de tramadol avec d'autres médicaments à action centrale, y compris l'alcool, les analgésiques à action centrale, les opioïdes et les psychotropes peut potentialiser les effets dépresseurs du SNC (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interaction avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC)**).

Carbamazépine

La carbamazépine peut réduire de façon significative l'effet analgésique du tramadol. Comme la carbamazépine accélère le métabolisme du tramadol et que le tramadol est associé à un risque de crises convulsives, il faut éviter l'administration concomitante du TRAMAPHEN-ODAN et de carbamazépine.

Quinidine

Le tramadol est métabolisé en M1 par l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450. Or, la quinidine étant un inhibiteur sélectif de cette isoenzyme, l'administration concomitante de quinidine et de tramadol entraîne une augmentation de la concentration de tramadol et une réduction de la concentration de M1. On ignore si ces observations ont des conséquences cliniques. Les études d'interactions menées *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent que le tramadol n'influence aucunement le métabolisme de la quinidine.

Inhibiteurs du CYP2D6

Des études d'interactions médicamenteuses menées *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent que la coadministration d'inhibiteurs du CYP2D6 comme la fluoxétine, la paroxétine et l'amitriptyline pourrait inhiber jusqu'à un certain point le métabolisme du tramadol.

Cimétidine

La coadministration de comprimés de chlorhydrate de tramadol/acétaminophène et de la cimétidine n'a pas été étudiée. Sur le plan clinique, l'administration concomitante de tramadol et de la cimétidine ne modifie pas de façon significative la pharmacocinétique du tramadol. Il n'est donc pas nécessaire d'adapter le schéma posologique du TRAMAPHEN-ODAN.

Digoxine

De rares cas d'intoxication digitalique associée au tramadol ont été signalés dans le cadre des études de surveillance après commercialisation.

Substances apparentées à la warfarine

L'analyse des données d'études de surveillance après commercialisation relatives au tramadol et à l'acétaminophène en préparations distinctes a révélé de rares altérations de l'effet de la warfarine, y compris une prolongation du temps de prothrombine.

Ces anomalies ont eu, en général, des conséquences cliniques négligeables avec ces préparations distinctes, mais on recommande l'évaluation périodique du temps de prothrombine lors de la prise concomitante du TRAMAPHEN-ODAN et de substances apparentées à la warfarine.

Interactions médicament-aliment

Lorsque les comprimés d'acétaminophène et du chlorhydrate de tramadol ont été administrés avec des aliments, l'obtention du pic plasmatique a été retardée d'environ 35 minutes pour le tramadol et de presque une heure pour l'acétaminophène. Cependant, ni la concentration plasmatique maximale ni le degré d'absorption du tramadol ou d'acétaminophène n'ont été modifiés. La signification clinique de cette différence est inconnue.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

TRAMAPHEN-ODAN (acétaminophène et chlorhydrate de tramadol) n'est pas recommandé pour le traitement de la douleur mineure qui est soulagée efficacement par des analgésiques moins puissants, lorsque le risque d'effets secondaires inhérent aux opioïdes n'est pas justifié en regard du bénéfice escompté.

Ne pas administrer les comprimés TRAMAPHEN-ODAN en concomitance avec d'autres produits contenant de l'acétaminophène ou du tramadol.

TRAMAPHEN-ODAN peut être administré avec ou sans aliments.

Ne pas dépasser la dose maximale recommandée du TRAMAPHEN-ODAN (acétaminophène et chlorhydrate de tramadol).

Posologie recommandée et adaptation posologique

Adultes

Pour la prise en charge de la douleur, la dose recommandée du TRAMAPHEN-ODAN est de un ou deux comprimés toutes les quatre à six heures, selon le besoin de soulagement de la douleur, sans dépasser huit comprimés par jour.

Au début du traitement par TRAMAPHEN-ODAN, il peut s'avérer bénéfique chez certains patients d'augmenter graduellement la dose sur plusieurs jours. Des études cliniques sur le tramadol, menées chez des patients présentant une douleur chronique d'intensité modérée à moyennement sévère, ont montré que la tolérabilité du tramadol peut être améliorée lorsque celui-ci est instauré à une faible dose, augmentée par la suite de façon graduelle jusqu'à l'atteinte d'une dose procurant un soulagement adéquat de la douleur.

Insuffisance rénale

Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min, il est recommandé d'allonger l'intervalle posologique du TRAMAPHEN-ODAN de sorte que le patient ne prenne pas plus de deux comprimés toutes les 12 heures.

Personnes âgées

Aucune différence générale quant à l'innocuité ou à la pharmacocinétique du produit n'a été observée entre les sujets âgés de 65 ans ou plus et les sujets plus jeunes. Toutefois, la dose à prescrire chez un patient âgé doit être choisie avec soin, vu la fréquence plus élevée de dysfonction rénale, hépatique ou cardiaque, de comorbidité et de polypharmacie et de la possibilité d'une plus grande sensibilité aux événements indésirables.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du TRAMAPHEN-ODAN n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, TRAMAPHEN-ODAN n'est pas recommandé chez les sujets de moins de 18 ans.

Prise en charge des patients nécessitant un traitement de secours

Si TRAMAPHEN-ODAN est utilisé en tant que médicament de secours en concomitance avec des comprimés de tramadol à libération prolongée, la dose quotidienne totale de tramadol ne doit pas dépasser 300 mg (8 comprimés). Les produits à base de fentanyl ne devraient pas être utilisés comme médicament de secours chez les patients prenant TRAMAPHEN-ODAN.

Arrêt du traitement

Le retrait soudain du TRAMAPHEN-ODAN peut donner lieu à des symptômes de sevrage tels que : anxiété, transpiration, insomnie, frissons, douleurs, nausées, tremblements, diarrhée, symptômes respiratoires supérieurs, piloérection et, rarement, hallucinations. D'autres symptômes ont été observés plus rarement après l'arrêt du TRAMAPHEN-ODAN: attaques de panique, anxiété sévère et paresthésies. L'expérience clinique suggère qu'on peut éviter les symptômes de sevrage en réduisant graduellement la dose du TRAMAPHEN-ODAN (voir **ABUS, ADDICTION ET DÉPENDANCE, Symptômes de sevrage**).

SURDOSAGE

Pour traiter un surdosage soupçonné, contactez le centre antipoison de votre région.
--

TRAMAPHEN-ODAN est un produit d'association. Le tableau clinique d'un surdosage peut comprendre les signes et les symptômes de toxicité du tramadol ou de l'acétaminophène ou des deux.

Tramadol

Les conséquences graves possibles du surdosage par le tramadol sont les suivantes : dépression respiratoire, léthargie, coma, crises convulsives, arrêt cardiaque et mort. Des décès ont été signalés après la commercialisation, en rapport avec un surdosage intentionnel ou accidentel. Les symptômes initiaux du surdosage par le tramadol peuvent inclure une dépression respiratoire et/ou des crises convulsives. Dans le traitement du surdosage, il faut veiller surtout à maintenir une ventilation suffisante tout en instituant un traitement de soutien général.

Acétaminophène

Les conséquences graves possibles du surdosage par l'acétaminophène sont une nécrose hépatique centrolobulaire menant à l'insuffisance hépatique et à la mort. Une nécrose tubulaire rénale, une hypoglycémie et des troubles de la coagulation peuvent également survenir. Les symptômes initiaux, observés dans les 24 heures, sont les suivants : anorexie, nausées, vomissements, malaise, pâleur et diaphorèse. Les signes cliniques et biologiques d'hépatotoxicité peuvent mettre de 48 à 72 heures à se manifester. Si on soupçonne un surdosage, consulter un service d'urgence immédiatement afin qu'un traitement soit instauré dans les plus brefs délais, même si aucun symptôme n'est apparent.

Traitement du surdosage

L'ingestion d'une surdose unique ou répétée de TRAMAPHEN-ODAN peut occasionner un surdosage polymédicamenteux menaçant le pronostic vital; il est recommandé de consulter un centre antipoison régional.

Lors du traitement d'un surdosage de TRAMAPHEN-ODAN, il faut avant tout maintenir une ventilation adéquate tout en instaurant un traitement de soutien général.

Des mesures de soutien (y compris l'oxygène et vasopresseurs) doivent être prises au besoin face au choc circulatoire et à l'œdème pulmonaire qui peuvent accompagner le surdosage. L'arrêt cardiaque ou les arythmies cardiaques peuvent nécessiter un massage cardiaque ou une défibrillation.

Bien que la naloxone neutralise certains, mais pas tous les symptômes, elle accroît aussi le risque de crises convulsives. Chez les animaux, les convulsions provoquées par l'ingestion de doses toxiques de tramadol ont été supprimées par des barbituriques ou des benzodiazépines, mais la naloxone les a amplifiées. L'administration de naloxone n'a pas modifié le caractère léthal d'un surdosage chez la souris. À partir de l'expérience acquise avec le tramadol, l'hémodialyse serait inutile lors d'un surdosage, étant donné que moins de 7 % de la dose administrée est éliminée durant une séance de dialyse de quatre heures.

En cas de surdosage d'acétaminophène, suivre les recommandations habituelles.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Tramadol

Le tramadol est un analgésique opioïde synthétique à action centrale. Son mode d'action n'a pas été entièrement élucidé, mais les tests sur les animaux indiquent qu'il reposerait sur au moins deux mécanismes complémentaires : la liaison de la substance mère et du métabolite M1 aux récepteurs opioïdes μ et une faible inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine.

L'activité opioïde est attribuable à la faible affinité de la substance mère et à la plus forte affinité du métabolite O-déméthylé M1 pour les récepteurs opioïde μ . Chez les modèles animaux, le métabolite M1 a un effet analgésique jusqu'à six fois plus puissant que le tramadol et une affinité pour les récepteurs opioïdes μ 200 fois plus élevée que le tramadol. Dans plusieurs tests menés sur les animaux, l'analgésie induite par le tramadol n'est que partiellement neutralisée par la naloxone, un antagoniste des opioïdes. La contribution relative du tramadol et du métabolite M1 à l'analgésie chez l'être humain varie en fonction de la concentration plasmatique de chaque composé (voir **Pharmacocinétique**).

Dans les tests *in vitro*, le tramadol a inhibé le recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine, tout comme certains autres analgésiques opioïdes. Ces mécanismes pourraient contribuer de façon indépendante au profil analgésique global du tramadol.

Hormis son effet analgésique, le tramadol peut entraîner une pléiade de symptômes similaires à ceux des opioïdes (étourdissements, somnolence, nausées, constipation, transpiration, prurit). Contrairement à la morphine, le tramadol ne semble pas causer la libération d'histamine. Aux doses thérapeutiques, le tramadol n'exerce aucun effet sur la fréquence cardiaque, la fonction ventriculaire gauche ou l'index cardiaque.

Des cas d'hypotension orthostatique ont été observés.

Acétaminophène

L'acétaminophène est un analgésique non opioïde et non salicylé.

Association tramadol/acétaminophène

Lors de l'évaluation à partir d'un modèle animal standard, le tramadol et l'acétaminophène en association ont exercé un effet synergique, car la quantité de chaque médicament nécessaire pour obtenir un effet analgésique donné avec l'association était sensiblement moindre que si on avait affaire à des effets simplement additifs. Le tramadol atteint son pic d'activité dans 2 à 3 heures avec un effet analgésique prolongée, alors que l'acétaminophène agit rapidement et brièvement ; l'association est donc beaucoup plus efficace que l'une ou l'autre des deux composantes prises séparément.

Pharmacocinétique

Le tramadol est administré sous forme racémique. Les deux énantiomères tant du tramadol que du M1 se retrouvant dans la circulation. Les paramètres pharmacocinétiques du tramadol et de l'acétaminophène dans le plasma, après la prise d'un comprimé, sont présentés au tableau 1.2. Le tramadol est absorbé plus lentement et à une demi-vie plus longue que l'acétaminophène.

Tableau 1.2 Sommaire des paramètres pharmacocinétiques moyens (\pm ÉT) des deux énantiomères (+) et (-) du tramadol et du métabolite M1 ainsi que de l'acétaminophène, après l'administration par voie orale, chez des volontaires, d'une seule dose sous forme d'un comprimé renfermant 37,5 mg de tramadol et 325 mg d'acétaminophène

Paramètre ^a	Tramadol (+)	Tramadol (-)	M1(+)	M1(-)	Acétaminophène
Cmax (ng/mL)	64,3 (9,3)	55,5 (8,1)	10,9 (5,7)	12,8 (4,2)	4,2 (0,8)
tmax (h)	1,8 (0,6)	1,8 (0,7)	2,1 (0,7)	2,2 (0,7)	0,9 (0,7)
CL/F (mL/min)	588 (226)	736 (244)	--	--	365 (84)
t _{1/2} (h)	5,1 (1,4)	4,7 (1,2)	7,8 (3,0)	6,2 (1,6)	2,5 (0,6)

^a La Cmax a été mesurée en µg/mL dans le cas de l'acétaminophène.

Une étude de pharmacocinétique portant sur une seule dose des comprimés de chlorhydrate de tramadol/acétaminophène administrée à des volontaires a montré l'absence d'interactions médicamenteuses entre le tramadol et l'acétaminophène. Avec des doses orales répétées, cependant, la biodisponibilité du tramadol et du métabolite M1, à l'état d'équilibre, était plus faible après l'administration des comprimés combinés qu'après l'administration du tramadol seul. On a observé une diminution de l'ASC de 14 % pour le tramadol (+), de 10,4 % pour le tramadol (-), de 11,9 % pour le métabolite M1(+) et de 24,2 % pour le métabolite M1(-). La cause de cette réduction n'est pas claire. Après des doses uniques ou répétées des comprimés de chlorhydrate de tramadol/acétaminophène, aucune variation significative de la pharmacocinétique de l'acétaminophène n'a été observée par rapport à celle de l'acétaminophène seul.

Absorption

La biodisponibilité absolue du tramadol à partir des comprimés de chlorhydrate de tramadol/acétaminophène n'a pas été déterminée. Le chlorhydrate de tramadol a une biodisponibilité absolue moyenne d'environ 75 % après l'administration par voie orale d'une seule dose de 100 mg de chlorhydrate de tramadol, sous forme de comprimés. Après la prise de deux comprimés de chlorhydrate de tramadol/acétaminophène, la concentration plasmatique maximale moyenne du tramadol racémique est atteinte après environ deux heures et celle du M1 racémique, après environ trois heures.

Le pic plasmatique d'acétaminophène est atteint après une heure et n'est pas influencée par la coadministration de tramadol. Après l'administration orale des comprimés de chlorhydrate de tramadol/acétaminophène, l'absorption de l'acétaminophène a lieu principalement dans l'intestin grêle.

Effets des aliments

Lors de l'administration des comprimés de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène avec des aliments, l'atteinte de la concentration plasmatique maximale du tramadol a été retardée d'environ 35 minutes et celle de l'acétaminophène, de presque d'une heure. Cependant, ni la concentration plasmatique maximale ni le degré d'absorption de l'une ou l'autre des substances n'ont été modifiés. La signification clinique de cette différence est inconnue.

Distribution

Le volume de distribution du tramadol a été de 2,6 litres/kg chez les sujets de sexe masculin et de 2,9 litres/kg chez les sujets de sexe féminin, après l'administration d'une dose de 100 mg par voie intraveineuse. Chez l'humain, la liaison du tramadol aux protéines plasmatiques est d'environ 20 % et semble être indépendante de la concentration jusqu'à concurrence de 10 µg/mL. La saturation de la liaison aux protéines plasmatiques ne s'observe qu'à des concentrations se situant en dehors de l'intervalle posologique utilisé en clinique.

L'acétaminophène semble se distribuer largement dans la plupart des tissus de l'organisme, sauf dans le tissu adipeux. Son volume apparent de distribution est d'environ 0,9 litre/kg. Une fraction relativement faible d'acétaminophène (environ 20 %) se lie aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

Après l'administration par voie orale, le tramadol est fortement métabolisé par plusieurs voies, dont celles du CYP2D6 et du CYP3A4, ainsi que par la conjugaison de la substance mère et des métabolites. Une fraction d'environ 30 % de la dose est éliminée dans les urines sous forme inchangée, alors qu'une fraction de 60 % de la dose est éliminée sous forme de métabolites. Les principales voies métaboliques semblent être la N-déméthylation et la O-déméthylation ainsi que la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison dans le foie. Dans les modèles animaux, le métabolite M1 (mono-O-déméthyltramadol) est actif sur le plan pharmacologique. La formation de M1 est tributaire du CYP2D6 et, de ce fait, est sensible à l'inhibition, ce qui peut influencer sur la réponse thérapeutique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Environ 7% de la population présente une activité réduite de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450. Ces sujets sont des « métaboliseurs lents » de la débrisoquine, du dextrométhorphan et des antidépresseurs tricycliques, entre autres. Selon une analyse pharmacocinétique de population effectuée sur des données issues des études de phase I menées chez des sujets en santé, les concentrations de tramadol étaient approximativement 20 % plus élevées et les concentrations de M1 40 % plus faibles chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides. Les études d'interactions médicamenteuses menées *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent que les inhibiteurs du CYP2D6, comme la fluoxétine et son métabolite la norfluoxétine, l'amitriptyline et la quinidine, inhibent le métabolisme du tramadol à divers degrés. On ne sait pas à quel point ces modifications influent sur l'efficacité et l'innocuité. La

coadministration avec des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et des inhibiteurs de la MAO peut accroître le risque d'événements indésirables, y compris de crises convulsives (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) et de syndrome sérotoninergique.

L'acétaminophène est métabolisé principalement dans le foie suivant une cinétique d'ordre 1; les trois principales voies métaboliques sont :

- a. la glucuroconjugaison;
- b. la sulfoconjugaison;
- c. l'oxydation par le système enzymatique du cytochrome P450 (oxydases à fonction multiple), menant à la formation d'un métabolite intermédiaire réactif, qui se conjugue au glutathion et est encore métabolisé par conjugaison avec la cystéine et l'acide mercapturique. La principale isoenzyme du cytochrome P450 mise à contribution semble être le CYP2E1; le CYP1A2 et le CYP3A4 représentant des voies métaboliques complémentaires.

Chez les adultes, la plus grande fraction de l'acétaminophène se conjugue à l'acide glucuronique et, à un degré moindre, au sulfate. Ces métabolites dérivés du glucuronide, du sulfate et du glutathion sont dépourvus d'activité biologique. Chez les prématurés, les nouveau-nés et les nourrissons, le métabolite sulfoconjugué prédomine.

Élimination

Le tramadol est éliminé principalement par métabolisme hépatique et les métabolites sont éliminés essentiellement par les reins. Après l'administration de comprimés de chlorhydrate de tramadol/acétaminophène, la demi-vie plasmatique du tramadol racémique est d'environ cinq à six heures et celle du M1 racémique, de sept heures. La demi-vie d'élimination plasmatique apparente du tramadol racémique a augmenté à sept à neuf heures après l'administration de doses répétées des comprimés de chlorhydrate de tramadol/acétaminophène.

Chez les adultes, la demi-vie de l'acétaminophène est d'environ deux à trois heures. Elle est un peu plus courte chez les enfants et un peu plus longue chez les nouveau-nés et les sujets cirrhotiques. L'acétaminophène est éliminé principalement par la formation d'un glucuroconjugué et d'un sulfoconjugué, proportionnellement à la dose. Une fraction inférieure à 9 % de la dose d'acétaminophène est éliminée sous forme inchangée dans les urines.

Populations et états pathologiques particuliers

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du chlorhydrate de tramadol/acétaminophène sous forme de comprimés n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. D'après les études menées sur le tramadol seul, l'élimination du tramadol et du métabolite M1 est réduite chez les sujets qui présentent une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min; il est donc recommandé d'ajuster le schéma posologique chez cette population. La quantité totale de tramadol et de M1 éliminée au cours d'une période de dialyse de quatre heures est de moins de 7 % de la dose administrée, selon les données des études

menées sur le tramadol seul (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique et la tolérabilité des comprimés du chlorhydrate de tramadol/acétaminophène n'ont pas fait l'objet d'études chez des sujets présentant une dysfonction hépatique. Comme le tramadol et l'acétaminophène sont fortement métabolisés dans le foie, l'emploi du TRAMAPHEN-ODAN n'est pas recommandé en présence d'une insuffisance hépatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Gériatrie

Une analyse pharmacocinétique de population effectuées sur des données issues d'une étude clinique sur la douleur chronique et regroupant 55 sujets âgés de 65 à 75 ans et 19 sujets âgés de plus de 75 ans, tous traités par les comprimés du chlorhydrate de tramadol/acétaminophène, n'a révélé aucune différence significative quant à la pharmacocinétique du tramadol et de l'acétaminophène chez les personnes âgées ayant une fonction rénale et une fonction hépatique normales.

Sexe

La clairance du tramadol était 20 % plus élevée chez les sujets de sexe féminin que chez les sujets de sexe masculin dans quatre études de phase I sur les comprimés du chlorhydrate de tramadol/acétaminophène incluant 50 hommes et 34 femmes en bonne santé. La signification clinique de cette différence est inconnue.

Pédiatrie

La pharmacocinétique des comprimés du chlorhydrate de tramadol/acétaminophène n'a pas été étudiée chez les patients âgés de moins de 18 ans.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante entre 15 et 30 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TRAMAPHEN-ODAN (comprimés d'acétaminophène et du chlorhydrate de tramadol) est disponible dans des flacons de 30's et 500's et en plaquettes contenant 30 comprimés par boîte.

TRAMAPHEN-ODAN contient deux analgésiques à action centrale, le tramadol et l'acétaminophène. Les comprimés pelliculés biconvexes enrobés en forme de capsules de couleur jaune pâle sont embossés par un « C8 » d'un côté et plane de l'autre.

Chaque comprimé contient 37,5mg du chlorhydrate de tramadol et 325mg d'acétaminophène comme principes actifs. Les ingrédients inactifs sont :

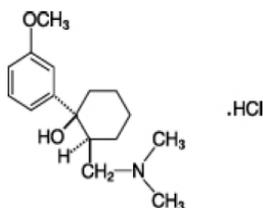
Hydroxypropylméthylcellulose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, oxyde de fer jaune, polysorbate 80, amidon pré-gélatinisé, cellulose en poudre, glycolate d'amidon sodique, amidon de maïs et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

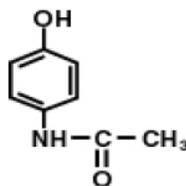
Nom propre : chlorhydrate de tramadol
Nom chimique : chlorhydrate de (\pm) *cis*-2-
[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-
méthoxyphényl) cyclohexanol
Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ et 299,84
Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de tramadol est une poudre cristalline inodore de couleur blanche ou blanchâtre. Son point de fusion se situe entre 180 et 184 °C.

Substance pharmaceutique

Nom propre : Acétaminophène
Nom chimique : *N*-(4-hydroxyphényl)-acétamide
Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_8H_9NO_2$ et 151,16



Formule développée :

Propriétés physicochimiques : L'acétaminophène est une poudre blanche inodore. Son point de fusion se situe entre 168 et 172 °C.

ÉSSAIS CLINIQUES

Études sur la biodisponibilité comparative

Une étude randomisée, croisée, contrôlée, à double insu, à deux traitements, deux périodes, doubles séquences et à une seule dose comparant la biodisponibilité du TRAMAPHEN-ODAN (37.5 mg de chlorhydrate de tramadol et 325 mg d'acétaminophène) sous forme de comprimés de Laboratoires Odan Ltée et du ^{Pr}Tramacet (37.5 mg de chlorhydrate de tramadol et 325 mg d'acétaminophène) sous forme de comprimés de Janssen-Ortho Inc., Canada chez des volontaires (hommes et femmes) en bonne santé et à jeun (n=32).

Résumé des données comparatives portant sur la biodisponibilité

Tramadol (une seule dose de 37,5 mg/325 mg : 1 comprimé de 37,5 mg/325 mg) Selon les valeurs mesurées Moyenne géométrique [#] Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)				
Paramètre	Test *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90% (%)
ASC _{0-t} (ng•h/mL)	1223.56 1 280.53 (31.25)	1205.37 1255.06 (27.37)	101.51	98.17-104.97
C _{max} (ng/mL)	133.54 136.28 (21.64)	119,377 126,051 (30,5)	98.19	94.45-102.08
T _{max} [§] (h)	2.25 (0.75-3.50)	1.88 (0.75-4.00)		
T _{1/2} [€] (hrs)	7.35 (18.01)	7.13 (19.99)		
* TRAMAPHEN-ODAN des Laboratoires Odan Ltée, Canada. € Moyennes arithmétiques seulement (coefficient de variation en %). § Exprimée à l'aide de la médiane seulement. † Tramacet ® est fabriqué par Janssen-Ortho (Canada) et a été acheté au Canada.				

Résumé des données comparatives portant sur la biodisponibilité

Acétaminophène (une seule dose de 37,5 mg/325 mg : 1 comprimé de 37,5 mg/325 mg) Selon les valeurs mesurées chez des sujets à jeun Moyenne géométrique [‡] Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)				
Paramètre	Test [*]	Reference [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90% (%)
ASC _{0-t} (ng•h/mL)	1 9713.27 2079.53 (35.65)	19707.87 20582.13 (32.34)	100.03	97.01-103.14
C _{max} (ng/mL)	5 024.23 5196.83 (27.27)	4 844.59 5 033.45 (28.40)	103.71	94.48-113.83
T _{max} [§] (h)	0.63 (0.25-3.50)	1.00 (0.25-2.75)		
T _{1/2} [€] (hrs)	3.42 (21.88)	3.39 (29.00)		

* TRAMAPHEN-ODAN des Laboratoires Odan Ltée, Canada.
 € Moyennes arithmétiques seulement (coefficient de variation en %).
 § Exprimée à l'aide de la médiane seulement.
 † Tramacet ® est fabriqué par Janssen-Ortho (Canada) et a été acheté au Canada.

Études à dose unique

Des études à double insu contrôlées par placebo et par comparateur actif, à groupes parallèles et à plan factoriel, portant sur l'administration d'une seule dose chez des patients ayant subi une chirurgie buccodentaire, deux comprimés de chlorhydrate de tramadol/acétaminophène ont apporté un plus grand soulagement de la douleur que le placebo et l'une ou l'autre des composantes administrées seules, à la même dose. Le délai d'action analgésique du chlorhydrate de tramadol/acétaminophène a été plus court que celui du tramadol seul, soit de moins d'une heure. La durée du soulagement de la douleur a été plus longue sous le chlorhydrate de tramadol/acétaminophène que sous l'acétaminophène seul. Le degré d'analgésie a été semblable à celui de l'ibuprofène, le comparateur. Lors d'une autre étude où des sujets ayant subi une chirurgie buccodentaire ont reçu une seule dose de 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol en association avec 325 mg d'acétaminophène ou de 75 mg de chlorhydrate de tramadol en association avec 650 mg d'acétaminophène, on a observé une réponse proportionnelle à la dose significative sur le plan statistique par rapport au placebo.

Études sur le traitement de la douleur aiguë

L'étude CAPSS-105 a évalué l'innocuité et l'efficacité des comprimés du chlorhydrate de tramadol/acétaminophène dans le traitement d'une poussée douloureuse d'arthrose au genou ou à la hanche. Les 308 sujets randomisés ont été inclus dans la population en intention de traiter et dans la population évaluable à l'égard de l'innocuité. Parmi ces

sujets, 197 ont reçu l'association chlorhydrate de tramadol/acétaminophène (37,5 mg de chlorhydrate de tramadol et 325 mg d'acétaminophène [n = 102] ou 75 mg de chlorhydrate de tramadol et 650 mg d'acétaminophène [n = 95]) et 111 ont reçu le placebo. Les paramètres démographiques, comme le sexe et l'âge, étaient similaires dans les deux groupes. Lors de l'étude, l'articulation ciblée par la majorité des sujets a été le genou (77,9 %). Après la dose initiale, les sujets ont pris un ou deux comprimés de l'association 37,5 mg/325 mg ou un placebo, toutes les quatre à six heures, au besoin. Dans l'ensemble, l'association chlorhydrate de tramadol et acétaminophène s'est révélée plus efficace que le placebo pour soulager la douleur d'une poussée d'arthrose. Au cours des jours 1 à 5, le traitement d'association a été significativement plus efficace que le placebo pour réduire le score quotidien moyen d'intensité de la douleur ($p < 0,001$) et pour augmenter le score quotidien moyen de soulagement de la douleur ($p < 0,001$).

L'étude **CAPSS-115** visait à comparer l'association chlorhydrate de tramadol/acétaminophène à l'association acétaminophène/codéine dans le traitement de la douleur postopératoire (après une chirurgie orthopédique ou abdominale). Cette étude randomisée comprenait 306 sujets, dont 98 ont reçu l'association chlorhydrate de tramadol/acétaminophène, 99, le placebo et 109, l'association acétaminophène/phosphate de codéine (30 mg). Les paramètres démographiques et les caractéristiques initiales des trois groupes ne présentaient pas de différences cliniquement significatives. L'association chlorhydrate de tramadol/acétaminophène a été statistiquement supérieure au placebo en regard des trois principaux critères d'efficacité pris en compte : TOTPAR (soulagement total de la douleur [$p = 0,004$]), SPID (somme des différences entre les scores d'intensité de la douleur [$p = 0,015$]) et SPRID (somme des différences entre les scores de soulagement total de la douleur et somme des différences entre les scores d'intensité de la douleur [$p = 0,005$]).

Études sur le traitement de la douleur chronique

Les comprimés d'acétaminophène et du chlorhydrate de tramadol (37,5 mg de chlorhydrate de tramadol/325 mg d'acétaminophène) ont été évalués lors de trois études contrôlées par placebo, menées auprès de 960 patients atteints soit d'arthrose de la hanche et du genou, soit de douleurs lombaires.

Chacune des études contrôlées par placebo a débuté par une période d'ajustement posologique d'une durée approximative de 10 jours, suivie d'une phase d'entretien où les patients recevaient 1 ou 2 comprimés (37,5 mg de chlorhydrate de tramadol/325 mg d'acétaminophène à 75 mg de chlorhydrate de tramadol/650 mg d'acétaminophène) toutes les 4 à 6 heures, sans dépasser 8 comprimés par jour. Le traitement durait 90 jours dans les trois études. La dose quotidienne moyenne de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène durant les études contrôlées se situait entre 4,1 et 4,2 comprimés.

Douleur arthrosique (CAPSS-114), lombalgie (TRP-CAN-1 et CAPSS-112)

Dans chacune des trois études, le critère d'évaluation primaire était l'intensité de la douleur à la fin de l'étude mesurée selon l'échelle visuelle analogique (EVA) pour la douleur (100 mm).

CAPSS-114

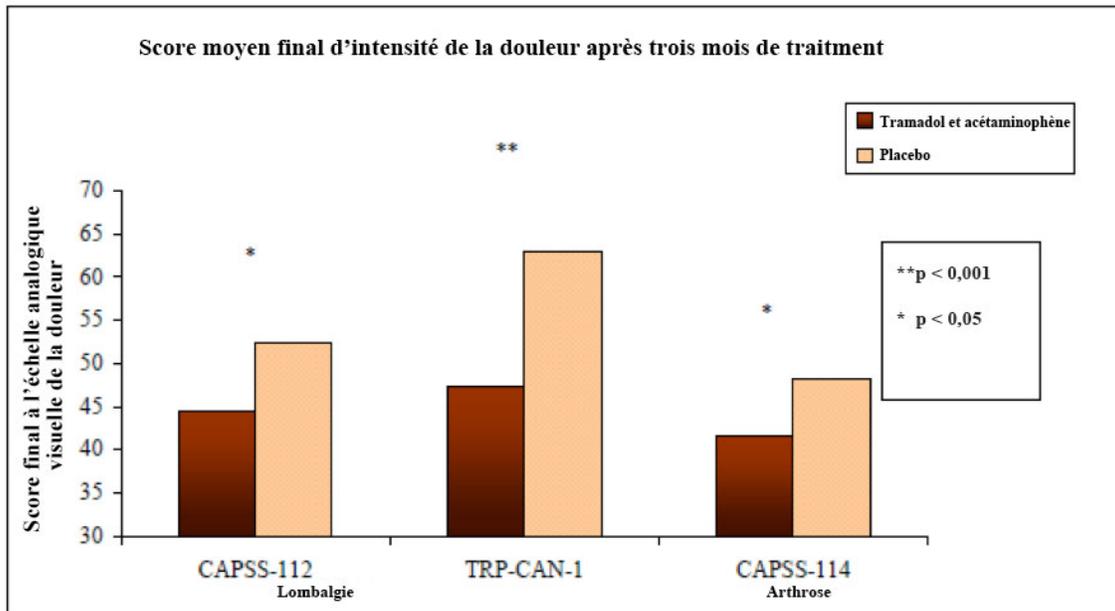
L'étude CAPSS-114 comprenait 306 sujets, qui présentaient une arthrose symptomatique depuis au moins un an, qui continuaient à ressentir une douleur arthrosique d'intensité modérée ou plus ($\geq 50/100$ mm à l'échelle EVA), malgré un traitement par doses stables de célécoxib (≥ 200 mg/jour) ou de rofécoxib (25 mg/jour) sur une période d'au moins 2 semaines. Durant l'étude, aucun médicament ou traitement antidouleur autre que le médicament à l'étude et l'inhibiteur sélectif de la COX-2 n'était permis. Les patients traités par les comprimés du chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène ont reçu en moyenne 155 mg de tramadol et 1346 mg d'acétaminophène durant l'étude.

Études CAPSS-112 et TRP-CAN-1

Les études CAPSS-112 et TRP-CAN-1 ont été menées auprès de 654 patients présentant une lombalgie chronique suffisamment importante pour nécessiter la prise quotidienne de médicaments durant les 3 mois précédents; la douleur devait être au moins modérée (40/100) à l'échelle EVA. Les doses quotidiennes moyennes de chlorhydrate de tramadol et d'acétaminophène en comprimés étaient respectivement 159 mg de tramadol/1391 mg d'acétaminophène dans l'étude CAPSS-112 et de 158 mg de tramadol/1369 mg d'acétaminophène dans l'étude TRP-CAN-1.

No de l'étude	Âge moyen (Fourchette)	Paramètre primaire	Produit testé	Produit de comparaison
			Comprimés de chlorhydrate de Tramadol et d'acétaminophène	Placebo
PRI/TRP-CAN-1	55,7 (22-76)	Intensité de la douleur à la fin de l'étude Départ Fin (100 mm EVA)	67,9±14,95 47,4±31,39	67,6±15,53 62,9±27,50
			acétaminophène et chlorhydrate de Tramadol sous forme comprimés p/r au placebo p<0,001	
CAPSS-112	57,5 (25-82)	Intensité de la douleur à la fin de l'étude Départ Fin (100 mm EVA)	71,1±14,54 44,4±30,59	68,8±14,87 52,3±29,11
			acétaminophène et chlorhydrate de Tramadol sous forme Comprimés p/r au placebo p=0,015	
CAPSS-114	49,6 (19-75)	Intensité de la douleur à la fin de l'étude Départ Fin (100 mm EVA)	69,0±12,52 41,5±26,0	69,5±13,17 48,3±26,63
			acétaminophène et chlorhydrate de Tramadol sous forme Comprimés p/r au placebo p=0,025	

La figure ci-dessous représente les scores moyens d'intensité de la douleur à la fin d'une période de traitement de trois mois.



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Tramadol

Le chlorhydrate de tramadol, ou chlorhydrate de 2-[(diméthylamino) méthyl]-1-(3-méthoxyphényl) cyclohexanol], est un analgésique de synthèse à action centrale. Son action analgésique relèverait d'au moins deux mécanismes complémentaires : une activité agoniste au niveau des récepteurs opioïdes μ et une faible inhibition du recaptage des monoamines neuronales. Cette double activité est observée lors des études menées *in vitro* et dans les modèles non cliniques d'antinociception chez des animaux. Lors des études menées *in vitro*, la concentration d'inhibition de fixation aux récepteurs opioïdes μ natifs chez le rat était presque similaire à celui de l'inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine. Les valeurs de l'affinité pour les récepteurs opioïdes μ et l'inhibition du recaptage de la monoamine étaient de 2,1 et d'environ 1 μ M, respectivement). L'affinité du tramadol pour les récepteurs d'opioïdes recombinants ($K_1 = 17 \mu$ M) était légèrement plus faible chez l'être humain que celle observée chez le rat. En plus de son effet analgésique, le tramadol peut occasionner une pléiade de symptômes similaires à ceux des opioïdes.

Le tramadol est efficace dans divers modèles standard d'analgésie : douleurs aiguës, toniques, chroniques et neuropathiques. Lors de certaines de ces études, des antagonistes spécifiques ont été utilisés pour vérifier le mécanisme sous-tendant l'action

antinociceptive du tramadol. La naloxone bloque complètement l'antinociception induite par la morphine, mais dans la plupart des tests, elle ne neutralise que partiellement celle induite par le tramadol. De plus, bien que l'action antinociceptive de la morphine ne soit pas influencée par la yohimbine (antagoniste alpha-2 adrénergique) et la ritansérine (antisérotonine), chacun de ces antagonistes réduit l'effet antinociceptif du tramadol. Ces études pharmacologiques suggèrent la participation des deux voies, opioïdérique et monoaminergique, à l'effet antinociceptif du tramadol.

Dans les études d'interactions médicamenteuses réalisées avec le tramadol, une augmentation substantielle de la toxicité a été observée après prétraitement à l'aide de la tranlycypromine, un inhibiteur de la MAO. L'effet antinociceptif du composé a été réduit par l'administration concomitante de barbituriques et d'atropine et presque éliminé par la tranlycypromine. La physostigmine a potentialisé l'effet antinociceptif d'une dose sous maximale de tramadol. D'autres interactions médicamenteuses par induction enzymatique ou délogement des sites de liaison aux protéines étaient considérées comme peu probables, étant donné qu'on ne connaît aucune activité inductrice du tramadol sur les enzymes hépatiques et que sa liaison aux protéines est trop faible pour entraver de façon notable la fixation d'autres composés.

Acétaminophène

L'acétaminophène est également un analgésique à action centrale. On ne connaît pas précisément le site et le mode de son action, mais il semble qu'il agisse en élevant le seuil de la douleur. Son action analgésique découlerait de l'inhibition de la voie de l'oxyde nitrique médiée par divers récepteurs de neurotransmetteurs, dont les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et ceux de la substance P.

Association tramadol/acétaminophène

Certaines associations d'analgésiques dotés de modes d'action différents produisent soit un effet analgésique amplifié, soit des effets secondaires réduits. L'efficacité de combinaisons à rapport fixe de tramadol et d'acétaminophène (1 :1 jusqu'à 1 :1 600) a été évaluée au cours d'un test standard d'antinociception chez la souris. L'association a exercé un effet antinociceptif synergique dans ce modèle, c'est-à-dire que la quantité de chaque médicament nécessaire pour obtenir un effet analgésique donné avec l'association était sensiblement moindre que si on avait affaire à des effets simplement additifs.

Pharmacocinétique

Tramadol

Après l'administration par voie orale, le tramadol a été rapidement absorbé chez la souris, le rat et le chien. Chez les chiens, la biodisponibilité absolue moyenne d'une seule dose orale de 20 mg/kg de tramadol (préparation en gélules Avicel) était de 81,8 %, la concentration plasmatique maximale étant atteinte après une heure environ. La distribution de la radioactivité dans les tissus a été rapide après l'administration par voie intraveineuse de tramadol radiomarqué au ¹⁴C à des rats; la concentration la plus élevée a été détectée dans le foie. Les taux de radioactivité dans le cerveau étaient similaires aux

taux plasmatiques pendant les deux heures suivant l'injection, ce qui démontre que le médicament traverse la barrière hémato-encéphalique. Les concentrations dans les reins, les poumons, la rate et le pancréas dépassaient les concentrations plasmatiques.

La principale voie métabolique était qualitativement similaire pour toutes les espèces étudiées: souris, rat, hamster, cobaye, lapin et humain, et mettait à contribution des réactions de phase I (N-déméthylation, O-déméthylation et 4-hydroxylation; huit métabolites) ainsi que des réactions de phase II (glucuroconjugaison et sulfoconjugaison; 13 métabolites). Le principal métabolite (mono-O-déméthyltramadol ou M1) exerce une activité antinociceptive. Lors des études biochimiques, le mono-O-déméthyltramadol (\pm) et ses énantiomères ont présenté chacun une plus grande affinité pour les récepteurs opioïdes et ont entraîné une plus faible inhibition du recaptage des monoamines que la substance mère correspondante.

Le tramadol a été éliminé essentiellement par voie rénale chez les espèces animales étudiées. Après l'administration par voie orale, une fraction d'environ 13 % de la dose a été excrétée dans les fèces chez le rat et le chien, et une fraction de 80% de tramadol marqué au ^{14}C a été excrétée dans les urines dans les 72 à 216 heures. La fraction de tramadol inchangée éliminée dans l'urine est plus élevée chez l'être humain (environ 30 % de la dose) que chez les animaux (environ 1 %).

Le tramadol est un faible inducteur de l'activité de l'éthoxycoumarine-dééthylase chez la souris et le chien.

Acétaminophène

L'acétaminophène est rapidement et largement absorbé dans le tractus gastro-intestinal après l'administration d'une dose par voie orale; l'absorption se fait par transport passif. Il semble se distribuer rapidement et uniformément dans la plupart des liquides organiques, sauf dans le tissu adipeux et le liquide céphalorachidien. La liaison de l'acétaminophène aux protéines plasmatiques chez l'être humain est minime dans des conditions normales; elle n'est augmentée que légèrement après un surdosage. Le taux de liaison de l'acétaminophène aux protéines plasmatiques serait approximativement de 27 % chez le rat et de 11 % chez le hamster.

Chez la plupart des espèces, l'acétaminophène est métabolisé par le foie selon trois voies distinctes : glucuroconjugaison, sulfoconjugaison et le système oxydase à fonction mixte du cytochrome P450 hépatique. La concentration de ces métabolites dans l'urine varie cependant quelque peu parmi les espèces. Néanmoins, à de faibles doses, la majorité de la dose orale d'acétaminophène est conjuguée à l'acide glucuronique et au sulfate chez toutes les espèces. Une petite fraction est métabolisée par oxydation dans le foie par les isoenzymes du cytochrome P450 pour former le métabolite alkylant réactif N-acétyl-para-benzoquinonimine, qui se conjugue au glutathion hépatique. Ce dérivé forme ensuite des conjugués avec la cystéine et l'acide mercapturique, qui sont éliminés dans l'urine.

Bien que le cytochrome P450 soit une voie métabolique mineure, son métabolite intermédiaire réactif jouerait un rôle important dans l'hépatotoxicité de l'acétaminophène, en particulier à fortes doses. Après l'administration de doses élevées et

toxiques d'acétaminophène, les deux grandes voies métaboliques deviennent saturées, ce qui permet la formation d'une plus grande quantité de métabolite réactif, entraînant la déplétion des réserves de glutathion hépatique, d'où des effets hépatotoxiques découlant des interactions du métabolite réactif en excès avec les constituants cellulaires.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'association chlorhydrate de tramadol/acétaminophène a été évaluée chez le rat et le chien. Les résultats des trois études sont résumés ci-dessous.

Tableau 2.1 Études de toxicité aiguë - Sommaire

Espèce Souche Âge Poids	Nbre/Sexe/ groupe Durée	Voie d'admin.	Excipient	Posologie (mg/kg)	Létalité	Résultats
Rat CrI:COBS* (W1) BR 7-8 semaines 161 - 220 g	5M ou 8M Dose unique	orale (gavage)	HPMC Solution aqueuse à 1 %	Tramadol : 150 APAP : 300 Tramadol/APAP : 150-300 Excipient témoin : HPMC solution aqueuse à 1 % (9 mL/kg)	Pas de mortalité	Aucun décès ni anomalie clinique ni effet sur le poids liés au traitement.
Rat CrI:CD* BR, VAF/Plus* 9 semaines M : 236,0 - 274,5 g F : 158,5 - 180,0 g	5 Dose unique	orale (gavage)	Methocel à 0,5 %	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5% (10 mL/kg) 2) Tramadol/APAP : 100-867 215-1 864 275-2 384 340-2 948	0/5 M, 0/5 F 0/5 M, 0/5 F 1/5 M, 1/5 F 2/5 M, 4/5 F 3/5 M, 4/5 F	<u>100/867</u> : ↓ de l'activité, ↑ de la salivation et de l'écoulement nasal (M, F); ↓ du nombre de selles, ↑ du gain pondéral (M); fourrure teintée d'urine (F) <u>215/1864.0</u> : ↓ de l'activité, ↓ du nombre de selles, ↑ de la salivation, écoulement nasal, ↓ de la respiration, fourrure teintée d'urine (M, F); ↓ du gain pondéral (M); réflexe de Straub (F) <u>275/2 384.3</u> : ↓ de l'activité, ↓ du nombre de selles, ↑ de la salivation, écoulement nasal, ↓ de la respiration, fourrure teintée d'urine, réflexe de Straub, ↓ du gain pondéral (M, F) <u>340/2 947.8</u> : ↓ de l'activité, ↓ du nombre de selles, ↑ de la salivation, écoulement nasal, ↓ de la respiration, fourrure teintée d'urine, réflexe de Straub, ↓ du gain pondéral (M, F); liquide dans l'estomac, distension vésicale et coloration anormale des poumons chez certains rats moribonds avant le moment prévu de la nécropsie
Chien Beagle 9 - 11 mois 8,74 - 13,14 kg	2 Dose unique	orale (gavage)	Methocel à 0,5 %	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5% (2 mL/kg) 2) Tramadol/APAP : 15-130 20-173 40-347 60-520	Pas de mortalité	<u>Excipient témoin</u> : ↑ de la salivation (F) <u>15/130.1</u> : ↑ de la salivation (F) <u>20/173.4</u> : ↑ du léchage, ↑ de la salivation (M); ↓ de l'activité, tremblements fins, ↑ de la vocalisation (F) <u>49/346.8</u> : ↓ de l'activité, ataxie, cyanose, ↑ de la salivation, écoulement oculaire mucoïde/croûteux (M, F); tremblements fins, tremblements accusés (M); ↑ de la vocalisation, oedème, conjonctive rouge, ptosis, ↓ de la consommation alimentaire (F) <u>60/520.2</u> : ↓ de l'activité, ataxie, ↑ du léchage, ↑ de la vocalisation, cyanose, ↑ de la salivation, oedème, conjonctive rouge, écoulement oculaire mucoïde/croûteux, dyspnée et tremblements accusés (M, F); ptosis, convulsions cloniques (M); ↑ tonus musculaire, ↓ de la consommation alimentaire (F)

APAP= acétaminophène ; HPMC= hydroxypropylméthylcellulose ; M= mâles ; F= Femelles ; ↑ = augmentation ; ↓ = diminution

Toxicité chronique

Des études de toxicité portant sur l'administration de plusieurs doses ont été menées chez le rat et le chien. Le tableau ci-dessous résume les résultats de deux études de base sur la toxicité chronique.

Tableau 2.2 Études de toxicité chroniques – Sommaire du protocole / résultats

Espèce Souche Âge Poids	Nbre/groupe Durée Voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour)	Paramètres évalués	Résultats
Rat Crl CD® BR, VAF/Plus®	10 3 mois orale (gavage)	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5% (10mL/kg/jour) 2) Tramadol/APAP : 7,5-65 22,5-195 45-390 3) Tramadol : 45 4) APAP : 390	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation alimentaire, examen ophtalmologique , métabolisme des médicaments, hématologie, coagulation, biochimie clinique, analyse des urines, poids des organes, pathologie macroscopique, histopathologie	<u>Excipient témoin</u> : mortalité (4M) (attribuée à des erreurs de dose); alopecie (M, F) <u>7,5/65</u> : alopecie (M, F); ↑ du poids du foie (M) <u>22,5/195</u> : mortalité (1M) de cause indéterminée; alopecie (M, F); ↑ du poids du foie (M); légère ↑ de la diurèse (F) <u>45/390</u> : alopecie, ↑ de la salivation, légère ↑ de la diurèse (M, F); légère ↑ de la kaliémie, légère ↓ des hématies, ↑ du VGM, de la CGMH, ↑ du poids du foie, légère ↓ de l'ALT et de l'AST et ↑ de l'ALP (F) <u>45</u> : alopecie, ↑ de la salivation (M, F), légère ↓ de l'ALT et de l'AST et ↑ de l'ALP (F) <u>390</u> : ↑ de la salivation, légère ↑ de la diurèse (M, F); ↑ du poids du foie (M), légère ↓ des hématies, ↑ du VGM, de la CGMH (M); alopecie, légère ↑ de la kaliémie, légère ↓ de l'ALT et de l'AST et ↑ de l'ALP (F) Autres anomalies : (1) ↑ du poids des reins chez les mâles recevant l'APAP ou l'association tramadol/APAP; (2) ↓ du poids des surrénales chez les mâles recevant le tramadol et/ou l'APAP.
Chien beagle	4 3 mois orale (gavage) dose quotidienne fractionnée en deux prises espacées d'environ 5,5 heures	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5% (1 mL/kg, 2 f.p.j.) 2) Tramadol/APAP : 7,5-65 22,5-195 3) Tramadol : 22,5 4) APAP : 195	Mortalité, signes cliniques, poids corporel, consommation alimentaire approximative, ECG, examen physique, examen ophtalmologique , absorption des médicaments, hématologie, coagulation, biochimie clinique, analyse des urines, pathologie macroscopique,	<u>7,5/65</u> : dose sans effet indésirable observable <u>22,5/195</u> : un chien mâle a été sacrifié à l'état moribond au jour 32. ↓ de l'activité, vomissements de couleur anormale, réduction ou absence de selles, coloration anormale de l'urine, fourrure teintée d'urine, ictère, sang occulte dans les urines, ↓ du poids corporel au début de l'étude en raison d'une diminution de la consommation alimentaire, ↓ faible à modérée des hématies, de l'Hb et de l'hématocrite, ↑ du VGM et du nombre de réticulocytes et de plaquettes, ↑ faible à modérée des taux d'ALT, d'ALP, de GGT et de bilirubinurie, changements au niveau du foie, des reins, de la moelle osseuse, de la rate (M) et du thymus (M) chez les deux sexes; tremblements fins, oedème

Espèce Souche Âge Poids	Nbre/groupe Durée Voie d'administration	Posologie (mg/kg/jour)	Paramètres évalués	Résultats
			histopathologie, poids des organes	(M); dos voûté, émaciation, ataxie, pâleur, ↑ de la bilirubine totale (F) 22,5; ↓ du poids corporel au début de l'étude en raison d'une diminution de la consommation alimentaire (M, F) 195; ↓ du poids corporel au début de l'étude en raison d'une diminution de la consommation alimentaire, ↓ faible à modérée des hématies, de l'Hb et de l'hématocrite, ↑ du VGM et du nombre de réticulocytes et de plaquettes, ↑ de la bilirubinurie urinaire, changements au niveau du foie, des reins, de la moelle osseuse, de la rate (M) et du thymus (M) chez les deux sexes; légère ↑ des taux d'ALP, de GGT et de bilirubine totale (F)

^aSuite des résultats d'une étude de 4 semaines chez le chien.

ALP = phosphatase alcaline; ALT = alanine-aminotransférase; APAP = acétaminophène; AST = aspartate-aminotransférase; CGMH = concentration globulaire moyenne en hémoglobine; GGT = gamma-glutamyl transférase; VGM= volume globulaire moyen F = femelle; M = mâle; VGM = volume globulaire moyen; ↑ = augmentation; ↓ = diminution.

Carcinogénicité

Tramadol

Deux études de carcinogénicité ont été réalisées : une étude de 24 mois chez la souris et une étude de 30 mois chez le rat. Les doses orales évaluées équivalaient à environ quatre fois la dose quotidienne thérapeutique chez l'être humain. Rien n'a indiqué que le tramadol serait carcinogène. Chez les souris, l'administration prolongée du tramadol à raison de 0, 7.5, 15 ou de 30 mg/kg/jour n'a pas influencé la durée de vie ni favorisé la formation de tumeurs. On a noté une faible augmentation mais statistiquement significative de l'incidence de tumeurs normalement fréquentes chez les souris âgées. Aucun signe de potentiel carcinogène n'a été observé chez des rats recevant les mêmes doses pendant 30 mois.

Acétaminophène

Chez une souche de souris, l'acétaminophène a entraîné une incidence accrue de diverses tumeurs bénignes et malignes du foie à une dose extrêmement toxique (10 000 mg/kg dans l'alimentation); lorsqu'elle a été administrée à des souris d'une autre souche, lors de deux autres études, une dose bien tolérée correspondant à environ la moitié de cette dose très toxique (6 000 mg/kg dans l'alimentation) n'a pas entraîné une augmentation de l'incidence de tumeurs. Chez certaines souches de rats, l'administration d'acétaminophène n'a pas semblé accroître l'incidence de tumeurs, alors que des nodules néoplasiques hépatiques ainsi que des papillomes et des carcinomes de la vessie ont été observés chez une autre souche. Vu les résultats variables des études animales, l'IARC (Agence internationale de recherche sur le cancer de l'OMS) a qualifié de non concluantes les données relatives à l'effet cancérigène de l'acétaminophène chez les animaux de laboratoire.

Mutagénicité

Tramadol

Le chlorhydrate de tramadol n'a montré aucune activité mutagène lors du test d'Ames, le test sur les cellules CHO/HPRT et le test sur cellules de lymphome murin en l'absence d'activation métabolique. Un faible effet mutagène a été observé en présence d'activation métabolique dans le test sur lymphome murin, mais cet effet a été causé par un haut niveau de cytotoxicité provoquée. Les résultats des études menées *in vivo* (test du micronoyau chez la souris, le rat et le hamster) ont été négatifs. Un test cytogénétique sur des cellules de la moelle osseuse réalisé chez des hamsters s'est révélé négatif de même que l'essai de mutation létale dominante chez la souris.

Acétaminophène

Le pouvoir mutagène et génotoxique de l'acétaminophène a été évalué sur plusieurs systèmes d'essai *in vivo* et *in vitro*. De nombreuses études ont montré que l'acétaminophène ne provoque pas de mutations chez *Salmonella typhimurium* ou *Escherichia coli* en présence ou en l'absence d'activation métabolique. L'acétaminophène n'a pas induit de mutations létales liées au sexe chez des mâles *Drosophila melanogaster*.

On a décelé des aberrations chromosomiques dans des lymphocytes humains *in vivo* et *in vitro* ainsi que la formation de micronoyaux dans une lignée de cellules rénales de rat et des échanges de chromatides soeurs et des aberrations chromosomiques dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Des effets génotoxiques, tels que cassures de brins d'ADN et synthèse non programmée d'ADN, ont été signalés dans plusieurs autres systèmes cellulaires chez les mammifères et les rongeurs.

Études sur la reproduction

Tramadol

La toxicité potentielle du tramadol sur la reproduction a été évaluée lors d'une série de six études principales chez la souris, le rat et le lapin. Les résultats de ces études ont indiqué que le tramadol n'exerce aucun effet sur la fécondité des rats mâles ou femelles, même à des doses orales toxiques (jusqu'à concurrence de 50 mg/kg chez les mâles et de 75 mg/kg chez les femelles). Le tramadol n'a pas eu d'effets tératogènes chez la souris, le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à 140, 80 et 300 mg/kg, respectivement. Des effets embryotoxiques ou fœtotoxiques, se traduisant par une légère baisse du poids des fœtus ou des modifications de la minéralisation osseuse, sont survenus à des doses de tramadol équivalant à 3 à 15 fois la dose maximale chez l'être humain, mais seulement en présence de toxicité maternelle. Les effets toxiques chez les mères étaient en général une réduction du gain pondéral résultant d'une diminution de la consommation alimentaire.

Lors des études périnatales et postnatales menées chez le rat, une toxicité maternelle a été observée chez les rates recevant des doses de 8 mg/kg ou plus administrées par gavage. Les signes de toxicité comprenaient une réduction du gain pondéral et une baisse de la consommation alimentaire. Ces paramètres ont rebondi au cours de la lactation, ce qui suggère une certaine adaptation aux effets du médicament, bien que les rates traitées aient continué à accuser un retard de gain pondéral par rapport aux témoins durant tout le reste de l'étude. Aux doses ≥ 20 mg/kg, la fréquence de signes cliniques, par exemple, exophtalmie et dilatation des pupilles, était plus

élevée; la fréquence d'alopecie a augmenté aux doses ≥ 40 mg/kg. LA progéniture des rates recevant une dose de 50 mg/kg ou plus avaient un poids plus faible. Aux doses ≥ 80 mg/kg, on a noté une baisse du taux de survie des rats au début de la lactation.

Acétaminophène

Les études animales ont indiqué que l'acétaminophène n'était pas tératogène chez la souris recevant des doses allant jusqu'à 1 430 mg/kg/jour administrés dans les aliments et ne cause pas d'anomalies de croissance intra-utérine chez le rat Sprague-Dawley à des doses, administrées par voie orale, allant jusqu'à 250 mg/kg/jour, du 8e au 19e jour de la gestation. Des études portant sur l'administration de doses uniques chez le rat (1 000 mg/kg, par voie orale, au 21e jour de la gestation) et le mouton (20 mg/kg, par injection intramusculaire, au 125e jour de la gestation) ont montré que l'acétaminophène peut causer la fermeture prématurée du canal artériel. Une étude a démontré que l'administration orale de 500 mg/kg/jour pendant 70 jours à des rats mâles entraînait une baisse significative du poids des testicules. Une atrophie testiculaire a été notée dans une autre étude où environ 765 mg/kg/jour d'acétaminophène ont été administrés dans les aliments pendant 100 jours à des rats.

Association tramadol/acétaminophène

Une étude a été menée chez des rates pour évaluer le pouvoir tératogène de l'association et sa toxicité sur le développement quand elle était administrée par gavage du 6e au 17e jour de la gestation. Le protocole et les résultats de cette étude sont résumés au tableau suivant.

Tableau 2.3 Étude de reproduction - Sommaire

Espèce Souche Nombre par groupe	Voie d'administration / Durée	Posologie (mg/kg/jour)	Paramètres évalués	Résultats
Rat Crl CD® BR, VAF/Plus® 28/groupe	orale (gavage) Du 6e au 17e jour de la gestation	1) Excipient témoin : Methocel à 0,5% (10 mL/kg/jour) 2) Tramadol/AP AP : 10-87 25-217 50-434 3) Tramadol : 50	Poids maternel, consommatio n alimentaire, signes cliniques, autopsie, nombre de corps jaunes, d'implantatio ns, de foetus, de résorptions, pertes avant et après l'implantation , poids des foetus, anomalies foetales	<u>10/87</u> : ↓ du gain pondéral pendant le traitement; ↑ du gain pondéral après l'administration; ↓ de la consommation alimentaire pendant le traitement <u>25/217</u> : ↑ de l'alopecie durant et après le traitement; perte pondérale en début de traitement; ↓ du gain pondéral pendant le traitement; ↑ du gain pondéral après l'administration; ↓ de la consommation alimentaire pendant le traitement <u>50/434</u> : ↑ de l'alopecie durant et après le traitement; perte pondérale en début de traitement; ↓ du gain pondéral pendant le traitement; ↑ du gain pondéral après l'administration; ↓ de la consommation alimentaire pendant le traitement; ↓ du poids des foetus; ↑ des côtes surnuméraires (attribuée au stress de la mère, non au traitement) <u>50</u> : ↑ de l'alopecie durant et après le traitement; perte pondérale en début de traitement; ↓ du gain pondéral pendant le traitement; ↑ du gain pondéral après l'administration; ↓ de la consommation alimentaire pendant le traitement; ↓ du poids des foetus
				Dose à laquelle aucun effet embryotoxique ou foetotoxique n'a été observé avec l'association tramadol/APAP : 25-217 mg/kg/jour

APAP = acétaminophène; ↑ = augmentation; ↓ = diminution

Risque de dépendance

La possibilité de dépendance physique associée à l'administration prolongée du tramadol a été évaluée dans le cadre de plusieurs études animales, y compris des études chez la souris, le rat et le singe. Un faible degré de tolérance antinociceptive au tramadol s'est instauré chez les souris, mais avec peu ou pas de signes de dépendance physique. Aucun signe de dépendance n'a été observé lors des études chez le rat. Toutefois, chez les chiens morphinodépendants, les symptômes de sevrage ont été soulagés par le tramadol. Lors des études chez les primates visant à évaluer la dépendance physique au tramadol et les propriétés de renforcement du tramadol, la possibilité que le médicament engendre une dépendance physique a été jugée faible.

RÉFÉRENCES

- 1) Cicero TJ, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, MuZoz A, et al. A postmarketing surveillance program to monitor Ultram® (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug and Alcohol Dependence*. 1999;57:7-22.
- 2) Paracetamol (acetaminophen) dans : IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC WHO 1990;50:307-332.
- 3) Raffa RB, Friderichs E. The basic science aspect of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews*. School of Pharmacy, Temple University, Penn USA et Grünenthal GmbH, Aix-la-Chapelle, Allemagne, 1996;3:249-271.
- 4) The RWJ Pharmaceutical Research Institute. Technical Summary: Nonclinical pharmacology, toxicology, absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) of tramadol/acetaminophen (APAP) combination product. *Drug Metabolism*. 1999;1-270.
- 5) The RWJ Pharmaceutical Research Institute. Integrated Summary of Safety: Tramadol with Acetaminophen (RWJ-26898-002-AQ-22) for the treatment of moderate to moderately severe pain. *Clinical Research and Development*. July 1999;113:1-149.
- 6) The RWJ Pharmaceutical Research Institute. Integrated Summary of Effectiveness: Tramadol with acetaminophen (RWJ-26898-002-AQ-22) for the treatment of moderate to moderately severe pain. *Clinical Research and Development*. July 1999:1-130.
- 7) Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog* 2001;48(3):79-81.
- 8) Fricke JR Jr, Karim R, Jordan D, Rosenthal N. A double-blind, single-dose comparison of the analgesic activity of tramadol/acetaminophen combination tablets, hydrocodone/ acetaminophen combination tablets, and placebo after oral surgery. *Clin Ther* 2002;24(6):953-968.
- 9) Silverfield JC, Kamin M, Wu S-C, Rosenthal N. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on-study. *Clin Ther* 2002;24(2):282-297.
- 10) Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(2):121-130.
- 11) Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M. Tramadol/Acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain. *Clin. Ther.* 2003; 25(4): 1123-1141.
- 12) Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, Jordan D, Xiang J, Rosenthal N et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *Am J Surg* 2004;187:521-527. 2004; 187:521-527.

- 13) Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal N, on behalf of the protocol TRP-CAN-1 Study Group. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (ULTRACET) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 2004; 31(12):2454-2463.
- 14) Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, Jordan D, Kamin M, for the CAPSS-114 Study Group. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (ULTRACET) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Rheumatology.* 2004; 31(1): 150-156.
- 15) Rosenthal NR, Silverfield JC, Wu SC, Jordan D, Kamin M. Tramadol/ acetaminophen combination tablets for the treatment of pain associated with osteoarthritis flare in an elderly patient population. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:374-380.
- 16) Bourne, MH, Rosenthal NR, Xiang J, Jordan D, Kamin M. Tramadol/acetaminophen (ULTRACET) tablets in the treatment of postsurgical orthopedic pain. *Am J Orthoped.* Dec 2005; 34(12):592-597.
- 17) Monographie de Tramacet® (chlorydrate de tramadol et l'acétaminophène). Janssen Inc. (Control No: 148201; Date of Revision October 19, 2011).

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr **TRAMAPHEN-ODAN** **Comprimés d'acétaminophène et de chlorhydrate de tramadol, norme maison**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada du TRAMAPHEN-ODAN et s'adresse spécialement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements concernant TRAMAPHEN-ODAN. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

TRAMAPHEN-ODAN (acétaminophène et chlorhydrate de tramadol) est un analgésique, c'est-à-dire un médicament utilisé pour soulager la douleur. TRAMAPHEN-ODAN en comprimé est prescrit pour le soulagement de la douleur d'intensité modérée ou moyennement sévère. Votre médecin sait si TRAMAPHEN-ODAN est un bon choix dans votre cas.

Les effets de ce médicament

Les comprimés TRAMAPHEN-ODAN contiennent deux analgésiques : le chlorhydrate de tramadol (analgésique opioïde) et l'acétaminophène. Vous connaissez probablement l'acétaminophène (TYLENOL® étant l'un des noms de marque sous lequel il est vendu), qui agit rapidement contre la douleur. Le chlorhydrate de tramadol maintient le soulagement de la douleur pendant plusieurs heures. L'association des deux produits procure un soulagement à la fois rapide et de longue durée de la douleur.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas prendre TRAMAPHEN-ODAN si vous êtes allergique au tramadol, à l'acétaminophène, aux opioïdes ou à l'un des ingrédients non médicinaux du produit (voir la section « Ingrédients non médicinaux »).

En cas de réaction allergique (p.ex., respiration sifflante, éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire) ou d'effets secondaires graves ou inhabituels, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Vous ne devez jamais prendre Tylenol® ni aucun autre produit contenant de l'acétaminophène en même temps que TRAMAPHEN-ODAN.

TRAMAPHEN-ODAN n'est pas indiqué dans le traitement de la douleur mineure qui peut être soulagée par des analgésiques en vente libre.

Les enfants âgés de moins de 18 ans ne doivent pas prendre TRAMAPHEN-ODAN.

L'usage des comprimés TRAMAPHEN-ODAN est déconseillé chez les femmes enceintes. On ne sait pas avec certitude les effets que ce médicament peut avoir sur le fœtus.

L'usage des comprimés TRAMAPHEN-ODAN n'est pas recommandé comme prémédication en cas de chirurgie obstétricale ni comme analgésique après l'accouchement chez les femmes qui allaitent, car son innocuité chez les nouveau-nés et les nourrissons n'a pas été étudiée.

Si vous avez déjà eu des crises convulsives, si vous présentez un état qui accroît le risque de convulsions (épilepsie, traumatisme crânien, troubles métaboliques, sevrage alcoolique ou médicamenteux), si vous prenez des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO), si vous présentez une infection du système nerveux central ou si vous recevez des antidépresseurs, ne prenez pas ce médicament avant d'en avoir parlé à votre médecin.

Comme certains autres analgésiques, les comprimés TRAMAPHEN-ODAN peut entraîner une dépendance. TRAMAPHEN-ODAN ne vous convient peut-être pas si vous avez déjà eu des problèmes de toxicomanie ou d'abus de substances. Si c'est le cas, dites-le à votre médecin et à votre pharmacien.

Les ingrédients médicinaux sont :

Les comprimés TRAMAPHEN-ODAN contient deux analgésiques à action centrale, le tramadol et l'acétaminophène.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les ingrédients non médicinaux du TRAMAPHEN-ODAN sont les suivants : Hydroxylpropylméthylcellulose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, oxyde de fer jaune, polysorbate 80, amidon prégélatinisé, cellulose en poudre, glycolate d'amidon sodique, amidon de maïs et stéarate de magnésium.

La forme posologique est:

Chaque comprimé du TRAMAPHEN-ODAN contient 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol et 325 mg d'acétaminophène.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de prendre TRAMAPHEN-ODAN, ne manquez pas de le dire à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- Vous souffrez d'une maladie grave du foie ou des reins,
- Vous avez des problèmes abdominaux
- Vous avez subi un traumatisme crânien par le passé,
- Vous souffrez d'alcoolisme chronique,
- Vous êtes enceinte ou prévoyez une grossesse,
- Vous allaitez ou,
- Vous prenez d'autres médicaments, y compris des produits de santé naturels, des médicaments délivrés sur ordonnance, des salicylates, d'autres médicaments pour la douleur ou de la fièvre ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Ces renseignements aideront votre médecin à déterminer si TRAMAPHEN-ODAN vous convient et quels soins particuliers seront nécessaires durant le traitement.

Si vous prévoyez une chirurgie ou si vous êtes sur le point de subir une intervention chirurgicale, informez votre médecin du fait que vous prenez TRAMAPHEN-ODAN.

Vous devrez prendre les précautions suivantes pendant votre traitement par les comprimés TRAMAPHEN-ODAN:

Alcool

Ne prenez pas les comprimés TRAMAPHEN-ODAN avec une boisson alcoolisée. Si vous consommez régulièrement de l'alcool ou avez des antécédents d'alcoolisme, dites-le à votre médecin.

Conduite automobile ou manipulation de machines

Ne conduisez pas de véhicule et de faire fonctionner des machines dangereuses jusqu'à ce que vous soyez sûr que TRAMAPHEN-ODAN n'entraîne pas de la somnolence.

Autres médicaments

Ne prenez pas d'autres médicaments qui contiennent de l'acétaminophène (y compris des produits en vente libre contenant de l'acétaminophène) ou du tramadol durant votre traitement par les comprimés TRAMAPHEN-ODAN.

Certains médicaments, tels que les tranquillisants, les antidépresseurs, les hypnotiques, les somnifères, certains médicaments antiparkinsoniens et d'autres analgésiques, peuvent provoquer de graves réactions s'ils sont pris en même temps que les comprimés TRAMAPHEN-ODAN. Informez votre médecin et votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments; ils vous diront quoi faire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent réduire l'efficacité des comprimés TRAMAPHEN-ODAN ou entraîner des effets secondaires ou des réactions médicamenteuses.

Les médicaments pouvant interagir avec TRAMAPHEN-ODAN comprennent les suivants : fluoxétine, paroxétine, quinidine, amitriptyline, carbamazépine, inhibiteurs de la MAO, inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, digoxine et anticoagulants ressemblant à la wafarine.

Si vous prenez d'autres médicaments, n'oubliez pas d'en informer votre médecin et votre pharmacien.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle chez l'adulte

Vous pouvez prendre les comprimés TRAMAPHEN-ODAN avec ou sans aliments. Suivez les directives de votre médecin. Il est très important de ne pas dépasser le nombre de comprimés prescrit. Le schéma posologique habituel est de 1 ou 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures, selon les besoins.

Votre médecin vous demandera peut-être de commencer le traitement à une faible dose et d'augmenter graduellement le nombre de comprimés. **Toutefois, vous ne devez pas prendre plus de 8 comprimés par jour.** Une dépression respiratoire (respiration ralentie et peu profonde), des crises convulsives, une atteinte au foie, le coma, l'arrêt cardiaque, voire la mort, sont possibles si vous dépassez ces recommandations. Une surdose importante peut entraîner une toxicité hépatique.

Les prises doivent parfois être plus espacées chez les personnes qui ont des problèmes rénaux. Si c'est votre cas, parlez-en à votre médecin.

Arrêt du traitement

L'arrêt trop brusque des comprimés TRAMAPHEN-ODAN peut entraîner des effets secondaires; votre médecin pourra vous recommander un retrait graduel sur plusieurs jours. Il est important de prendre les comprimés TRAMAPHEN-ODAN tels qu'ils vous ont été prescrits si vous voulez bénéficier pleinement du médicament.

Surdose

En cas de surdosage accidentel : Contactez immédiatement un centre antipoison ou un médecin, même en l'absence de signes ou symptômes tels qu'une transpiration abondante, des nausées, des vomissements, des douleurs à l'estomac ou une perte d'appétit.

Les signes et symptômes d'atteinte hépatique peuvent apparaître 1 à 2 jours après avoir pris une surdose.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Cependant, si c'est presque l'heure de votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée; prenez simplement la dose suivante, au moment habituel. N'essayez pas de compenser la dose omise en doublant la dose suivante.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

La plupart des médicaments ont des effets secondaires, mais ceux-ci varient d'une personne à l'autre et certaines personnes n'en éprouvent que peu sinon aucun. Les effets secondaires les plus fréquents des comprimés TRAMAPHEN-ODAN sont: nausées, vomissements, constipation, mal de tête, étourdissements et somnolence. Si vous éprouvez des symptômes graves ou tout autre symptôme inhabituel, avisez-en immédiatement votre médecin.

Si vous ressentez des symptômes graves liés à une réaction allergique (p.ex. respiration sifflante, éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire), de la difficulté à respirer, de la léthargie ou une pâleur, communiquez avec votre médecin immédiatement.

Des effets dus à la dépendance physique, à l'abus ou au sevrage ont été rarement signalés. Voir les symptômes de sevrage énumérés sous « Arrêt du traitement » dans ce dépliant.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet secondaire inattendu pendant votre traitement par TRAMAPHEN-ODAN, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les comprimés TRAMAPHEN-ODAN doivent être conservés à la température ambiante (entre 15 et 30°C).

Ne prenez pas les comprimés TRAMAPHEN-ODAN après la date limite d'utilisation. Retournez à la pharmacie tous les médicaments périmés.

Gardez ce médicament et tout autre médicament hors de la portée des enfants.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce dépliant ainsi que la monographie complète du produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé en communiquant avec les Laboratoires Odan Ltée, Pointe-Claire, Québec, Canada H9R 2Y6.
Phone# 1-888-252-6467

Ce feuillet a été rédigé par les Laboratoires Odan Ltée., Pointe Claire, Québec, H9R 2Y6

Dernière révision: 14 Juin 2012

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effets secondaires soupçonnés associés à l'usage des produits de santé au programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes:

- En ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration du programme Canada Vigilance et en le faisant parvenir:
 - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789 ou
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes port payé, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet[™] Canada, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.